

# Computersimulatie en wiskundige modellen in het medisch onderwijs : het RL-computersimulatiesysteem

## Citation for published version (APA):

Min, F. B. M. (1982). Computersimulatie en wiskundige modellen in het medisch onderwijs : het RL-computersimulatiesysteem. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg.

## Document status and date:

Published: 01/01/1982

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

computersimulatie en wiskundige modellen

in het

medisch onderwijs;

het RL-computersimulatiesysteem

Promotor: prof.dr. H.A.J. Struyker-Boudier

Co-promotor: prof.dr. W.H.F.W. Wijnen

Referenten: prof.dr. F.I.M. Bonke

dr. A. Dirkzwager

prof.dr. J.M. van Rossum

Computersimulatie en wiskundige modellen  
in het  
medisch onderwijs;

het RL-computersimulatiesysteem

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor in de  
geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Limburg te  
Maastricht op gezag van rector magnificus  
Prof.Dr. H.C. Hemker, volgens besluit van het  
College van Dekanen in het openbaar te verdedigen  
op vrijdag 17 december, 's middags om vier uur precies,  
in de aula van de universiteit

door

Fredericus Bernardus Maria Min,  
geboren te Bergen NH





## Voorwoord

De laatste jaren vindt er een stormachtige ontwikkeling plaats op het gebied van toepassingen van de computer in het onderwijs. Er is nog duidelijk sprake van een fase van experimenteren met het type computer, de geschikte programmeertaal, bruikbare onderwijsprogramma's e.d. Systematische beschrijvingen van deze experimenten zijn nog schaars. In dit proefschrift wil ik de mogelijkheden en beperkingen van de toepassingen van computersimulaties aan, vooral wiskundige, modellen in een medisch curriculum bespreken. Bij een dergelijk onderwerp komt een breed scala aspecten aan de orde, variërend van de keuze van een computerconfiguratie tot aan oplossingsmethoden voor complexe stelsels wiskundige vergelijkingen en de methode van wiskundige modelvorming in de geneeskunde tot onderwijskundige voorwaarden voor optimaal gebruik van simulatieprogramma's.

Met ieder van deze aspecten is een aantal wetenschappelijke disciplines gemoeid. Ik heb getracht de voor het onderwerp van dit proefschrift noodzakelijke uitgangspunten op het gebied van ieder van deze disciplines te bespreken. Het accent is hierbij eerder komen te liggen op het gebruik van wiskundige modellen en computersimulaties in de geneeskunde en het medisch onderwijs, dan op een onderwijskundige bespreking van computer ondersteunde onderwijsmethoden. Onderwijskundige toetsing van een nieuw leermiddel dient gebaseerd te zijn op een zorgvuldig samengesteld toetsingsinstrumentarium, waarbij bovendien van te voren vast moet staan welk onderwijseffect wordt nagestreefd met het nieuwe leermiddel. Het doel van de hier beschreven studie was veeleer de ontwikkeling van een computersysteem t.b.v. het uitvoeren van simulaties aan wiskundige modellen van processen die van betekenis zijn voor het medisch onderwijs. De beschrijving van zo'n studie impliceert ook voor de lezers, afkomstig uit verschillende wetenschappelijke disciplines, het leggen van prioriteiten in de aandacht. Ik heb in ieder geval die delen van de studie waarvan beschrijving in de tekst niet zonder meer nodig is voor een goed begrip, in een aantal appendices opgenomen. Daarnaast zal de medisch geschoolde docent of student grote delen van hoofdstuk 2 over methoden van wiskundige modelvorming en computersimulaties, alsmede de gedetailleerde modelbeschrijvingen in hoofdstukken 4, 5 en 7 kunnen overslaan. Voor degenen met een meer uitgesproken interesse in informatica en wiskundige modelvorming daarentegen is kennisneming van de uitvoerige voorbeelden van medische probleemstellingen in hoofdstukken 3 tot en met 9 niet altijd noodzakelijk.

INHOUD

<u>1. Inleiding</u>	13
1.1 Computer Ondersteund Onderwijs, Computer Assisted Instruction en Computersimulatie	15
1.2 Simulatie en modelvorming	18
- Algemeen	
- Simulatie in de medische wetenschappen	
- Wiskundige modellen in de medische wetenschappen	
1.3 Kenmerken medisch onderwijs en curriculum van de Rijksuniversiteit Limburg	23
1.4 Dit proefschrift	26
<u>2. Methodische aspecten t.a.v. wiskundige modelvorming en computersimulaties</u>	29
2.1 Wiskundige modelvorming	29
- Modelvorming en simulatiemethoden	
- Regelsystemen	
- Numerieke oplossingsmethode	
- Algebraïsche loops	
2.2 Overwegingen bij de keuze van hardware, software en courseware t.b.v. simulatiesysteem.	37
- Hogere programmeertaal, simulatietaal of auteurstaal	
- Terminalsysteem	
- Centraal systeem versus decentraal systeem	
- Machine-student aanpassingen en responstijden	
- Werkomgeving	
2.3 Beschrijving van het RL-computersimulatiesysteem (RLCS-systeem)	45
- Hardware RL-computersimulatiesysteem	
- Software RL-computersimulatiesysteem	
- Functie van afzonderlijke programma's in het systeem	
* programma START	
* programma DOOR	
* programma VERAND	
* programma INSPEC	
- Functie van afzonderlijke files in het systeem	
* Datafile RL. DAT	
* Startwaardenfile RESTAR.DAT	
* (Patient)casusfiles CASUS1.DAT t/m CASUS6.DAT	
* Resultatenfile RESULT.TXT	
Referenties en literatuurlijst hoofdstuk 1 en 2	57

<u>3. Computersimulatieprogramma AORTA</u>	67
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Onderwijsdoel</li> <li>- Het windketelmodel</li> <li>- Opbouw van het model</li> <li>- Resultaten</li> <li>- Discussie</li> <li>- Referenties</li> <li>- Literatuurlijst</li> </ul>	
<u>4. Computersimulatieprogramma CARDIO</u>	79
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Onderwijsdoel</li> <li>- Model van het cardiovasculaire systeem</li> <li>- Opbouw van het model</li> <li>- Resultaten               <ul style="list-style-type: none"> <li>* Hartinfarct</li> <li>* Hypertensie</li> </ul> </li> <li>- Discussie</li> <li>- Referenties</li> <li>- Literatuurlijst</li> </ul>	
<u>5. Computersimulatieprogramma FLUIDS</u>	97
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Onderwijsdoel</li> <li>- Model van de water- en elektrolyethuishouding</li> <li>- Opbouw van het model</li> <li>- Resultaten               <ul style="list-style-type: none"> <li>* Dorsten</li> <li>* Dorsten, zweten en zoutverlies</li> <li>* Waterinname</li> <li>* Glucosetolerantietest</li> <li>* Verhoogde CO<sub>2</sub> inname</li> <li>* Zuur-base evenwicht verstoringen</li> </ul> </li> <li>- Discussie</li> <li>- Referenties</li> <li>- Literatuurlijst</li> </ul>	
<u>6. Computersimulatieprogramma FARMA</u>	121
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Onderwijsdoel</li> <li>- Het open twee compartimenten model</li> <li>- Resultaten</li> <li>- Discussie</li> <li>- Referenties</li> <li>- Literatuurlijst</li> </ul>	
<u>7. Computersimulatieprogramma MACDOPE</u>	129
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Onderwijsdoel</li> <li>- Het fysiologische 8 compartimenten model</li> <li>- Opbouw van het model</li> <li>- Resultaten               <ul style="list-style-type: none"> <li>* Acetylsalicylzuur</li> <li>* Ampicilline</li> </ul> </li> </ul>	

- Discussie
- Referenties
- Literatuurlijst

## 8. Computersimulatieprogramma ANAMNESE 143

- Onderwijsdoel
- Algemene methode die aan het programma ten grondslag ligt
- Programmabeschrijving
- Resultaten
  - \* Rheumatoïde arthritis
  - \* Hyperventilatiesyndroom, oesophagus spasmen en psychosociale problematiek
- Discussie
- Referenties
- Literatuurlijst

## 9. Computersimulatieprogramma ENZYM 159

- Onderwijsdoel
- Model van een enzymreactie
- Resultaten
- Discussie
- Referenties
- Literatuurlijst

## 10. Evaluatie en conclusies 167

### 10.1 Evaluatiegegevens

- Onderwijsblokken en gebruik van programma's
- Computersimulatieprogramma's
- Computersimulatieprogramma's per jaargroep
- Computersimulatieprogramma's per groep studenten
- Waardering (enige preliminaire gegevens)
- Bloктоets (enige preliminaire gegevens)
- Voortgangstoets (enige preliminaire gegevens)

### 10.2 Conclusies

## 11. Summary and conclusive remarks 183

Appendices

187

-	2.1 Het begrip "gain"	
AORTA	3.1 Casus behorende bij het computersimulatieprogramma AORTA	
CARDIO	4.1 Analoge notatiewijze van het model	
	4.2 Interventies (normaal werkzaam)	
	4.3 Interventies (normaal niet werkzaam)	
	4.4 Casus hypertensie	
	4.5 Casus zwaar hartinfarct	
	4.6 Casus licht hartinfarct	
	4.7 Casus acute nierinsufficiëntie	
	4.8 Source van het model	
FLUIDS	5.1 Model van Ikeda et al.	
	5.2 Enkele interventies	
	5.3 Enkele variabelen	
	5.4 Casus dorsten, zweten en zoutverlies	
	5.5 Source van het model	
FARMA	6.1 Opbouw van het model	
	6.2 Source van het model	
MACDOPE	7.1 Compartimenten structuur	
	7.2 Blokschema	
	7.3 Analoge notatiewijze (met $y_{ij}$ en $g_{ij}$ )	
	7.4 Analoge notatiewijze (met FORTRAN nomenclatuur)	
	7.5 Patiëntparameters	
	7.6 Geneesmiddelparameters	
	7.7 Oriënterende casus	
	7.8 Casus ampicilline	
	7.9 Casus aspirine en penicilline	
ANAMNESE	8.1 Bestanden van het programma	
	8.2 Vraagindeling bij het programma	
	8.3 Bestandindeling	
ENZYM	9.1 Opbouw van het model	
-	10.1 Kosten	

<u>Verklarende woordenlijst</u>	244
---------------------------------	-----

<u>Dankwoord</u>	249
------------------	-----

<u>Curriculum vitae</u>	251
-------------------------	-----

<u>Publicaties waaraan werd medegewerkt</u>	251
---	-----



## HOOFDSTUK 1

### Inleiding

Het onderwerp van deze studie is het gebruik van computersimulaties in het kader van probleem georiënteerd medisch onderwijs. In dit eerste hoofdstuk zullen de 3 belangrijkste invalshoeken voor deze studie worden ingeleid. Het gaat hierbij om:

#### 1. Het gebruik van de computer in het medisch onderwijs

In paragraaf 1.1 zal het begrip Computer Ondersteund Onderwijs (COO) en met name "Computer Assisted Instruction (CAI) kort worden besproken. Dit zal in het bijzonder worden toegespitst op het gebruik van computersimulaties in het medisch onderwijs.

#### 2. Wiskundige modelvorming en simulatie

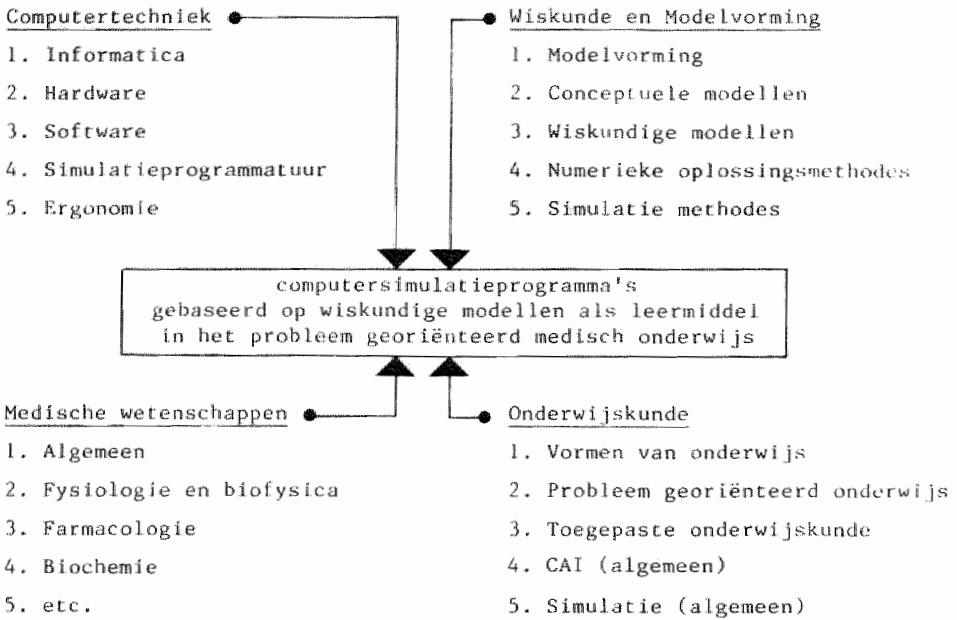
In paragraaf 1.2 zal een aantal uitgangspunten voor wiskundige modelvorming en (computer)simulatie worden besproken. Meer in het bijzonder zal het gebruik van wiskundige modellen en simulaties daarmee in de medische wetenschappen worden ingeleid.

#### 3. Probleem georiënteerd onderwijs

Een belangrijk uitgangspunt van deze studie was de bijzondere onderwijsomgeving waarin de studie werd uitgevoerd. Aan de medische faculteit van de Rijksuniversiteit Limburg werd gewerkt met probleem georiënteerd (of taakgericht) onderwijs. Deze vorm van onderwijs zal in paragraaf 1.3 worden ingeleid.

Deze diverse invalshoeken tonen dat deze studie zich zal moeten bewegen op een aantal terreinen: de informatica, de toegepaste onderwijskunde, wiskundige modelvorming en medische wetenschappen. In figuur 1.1 is getracht deze verschillende disciplines en hun samenhang aan te geven om aan te tonen dat computersimulatie gebaseerd op wiskundige modellen als leermiddel in het medisch onderwijs een multidisciplinair karakter heeft.





Figuur 1.1: Disciplines waarop computersimulaties in het medisch onderwijs zijn gebaseerd. Per discipline wordt in dit proefschrift op de belangrijkste aspecten ingegaan.

### 1.1. Computer Ondersteund Onderwijs, Computer Assisted Instruction en Computersimulatie.

In dit proefschrift worden computersimulatieprogramma's zoals die in hoofdstuk 3 tot en met 9 worden beschreven gerekend tot wat in het Nederlands taalgebied wordt genoemd Computer Ondersteund Onderwijs (COO) en meer in het bijzonder tot wat in de internationale literatuur met Computer Assisted Instruction (CAI) wordt aangeduid. Omdat de hier besproken computersimulatieprogramma's worden gerekend tot Computer Assisted Instruction en niet tot andere vormen van Computer Ondersteund Onderwijs zal in het vervolg met name de term Computer Assisted Instruction worden gebruikt. Computer Assisted Instruction is een vorm van geïndividualiseerd onderwijs waarbij een directe interactie tussen de student en een computerprogramma mogelijk is. Het leermateriaal en de onderwijsstrategie zijn over het algemeen in het CAI-programma vastgelegd. De interactie gebeurt met een terminal, bestaande uit een beeldscherm en een toetsenbord. De oorspronkelijke vormen van CAI stammen uit geprogrammeerde instructies m.b.v. de computer (GI). Deze onderwijsvorm is in sterke mate gebaseerd op principes uit de behavioristische psychologie, zoals "feedback" en "reinforcement". Inmiddels is CAI uitgegroeid tot een middel van onderwijs dat op een veelheid van onderwijskundige principes is gebaseerd (Fox en Rushby, 1979; Gastkemper et al., 1979; Lewis en Harris, 1980; Tagg, 1980). In deze studie zal vooral worden ingegaan op het gebruik van computersimulaties. Dit is echter slechts één van de mogelijkheden van computer ondersteund onderwijs. De belangrijkste vormen van onderwijs in dit verband zoals de Nederlandse Vereniging voor Onderwijs en Computers (VOC) in haar publicaties geeft, en zoals ze ook staan gedefinieerd in de Encyclopedia of Education (Weidenhammer et al., 1976; Gastkemper et al., 1977 en 1979) zijn:

- "*drill and practice*". Dit is oefenen in cognitieve vaardigheid, waarbij steeds eenvoudige en eventueel steeds verschillende opgaven gepresenteerd worden, gevolgd door een bevestiging of verbetering van antwoorden. Dit wordt herhaald totdat aan een bepaald criterium is voldaan.
- "*tutorial*". Hierbij wordt zorgvuldig gestructureerde informatie gegeven en worden antwoorden van de student geïnterpreteerd. Hierbij spelen vormen van terugkoppeling ('feedback') een essentiële rol.
- "*dialogue*". Dit is een verdergaande vorm van een tutorial onderwijsvorm. De studiesequentie is niet van te voren gestructureerd. De

student is in het ideale geval vrij om te handelen zoals hij wil. Een programma in deze vorm eist vaak een hoog ontwikkeld databestand en "natural language" procedures.

- "*inquiry*". Deze vorm wordt vaak in een adem met "*dialogue*" vermeld en is gericht op een systeem van informatie vragen.
- "*problem solving*". Hierbij is de student aldoende bezig een probleem op te lossen. De student kan het programma gebruiken voor het uitvoeren van de vereiste operaties.
- "*simulation*". Het uitvoeren van een proces dat sterk door de student kan worden beïnvloed en waarbij wiskundige modellen worden gebruikt om bij interventies aan het model de gevolgen die dat heeft voor variabelen te bepalen.
- "*modelling*". Bij deze vorm stelt de student een model op en/of modificeert dit.
- "*gaming*". Deze vorm wordt vaak in een adem met "*simulation*" vermeld, maar heeft meestal een spelelement of een element van competitie in zich.

De vormen van computer ondersteund onderwijs waarmee tot nu toe de meeste ervaring is opgedaan zijn de "tutorial" en "drill and practice" vormen. Dit is begrijpelijk gezien de beperkingen die bestaan in het ontwerpen van andere vormen van computer ondersteund onderwijs. In deze studie zal worden gepoogd het gebruik van computersimulatie als onderwijsvorm nader uiteen te zetten. De laatste jaren wordt in de internationale literatuur in toenemende mate aandacht geschonken aan deze vorm van computer ondersteund onderwijs (Pearson, 1977; McKenzie, 1978; Garbutt et al., 1979; Morel, 1979; Bloch, 1980; Bramer, 1980). Vooral in de exacte wetenschappen, waarin modelvorming en wiskundige notatiewijzen al langer voorkomen, wordt inmiddels veel gebruik gemaakt van computersimulatieprogramma's in het onderwijs. In de medische wetenschappen, het specifieke domein van deze studie, is nog vrijwel geen ervaring met computersimulaties in het onderwijs. Het enige goed gedocumenteerde project in dit verband is dat van de MAC programma's, afkomstig van de Medical School van McMaster University te Canada. Deze programma's komen in hoofdstuk 2 verder aan bod.

Voor een uitvoeriger bespreking van diverse vormen van computer ondersteund onderwijs wordt hier verder verwezen naar de literatuur. Algemene literatuur over computers in het onderwijs kan worden gevonden in de "Index to Computer Based Learning" (Index, 1978), de proceedings van de "World Conference on Computer Education" (WCCE) van de

"International Federation for Information Processing" (IFIP) (Lacarne en Lewis, 1975; Lewis en Tagg, 1979; Tagg, 1980; Tagg en Lewis, 1981), de abstracts en proceedings van de "Computer Assisted Learning" symposia (CAL 77, 1977; CAL 79, 1979 en CAL 81, 1981) en het "International Yearbook of Educational and Instruction Technology" (1978) dat in Engeland is uitgegeven door het National Development Programme in Computer Assisted Learning (NDPCAL) (Hooper, 1978). Enkele belangrijke boeken over CAI zijn internationaal: "Computers and the Learning process in higher Education" van Rockart en Morton (1975), "An Introduction to Educational Computing" van Rushby (1979) en nationaal: "Leren en Onderwijzen met de Computer" van Camstra (1980) en "Computergestuurd (hogere) onderwijs" van Moonen en Gastkemper (in druk).

In de internationale literatuur wordt inmiddels veel gepubliceerd over technische ontwikkelingen en over de CAI-programma's ('courseware'). In mindere mate wordt er gepubliceerd over onderwijskundige ervaringen. De ontwikkeling van CAI is met het goedkope worden van computersystemen de laatste 5 jaar in een stroomversnelling terecht gekomen. Het heeft geresulteerd in gespecialiseerde tijdschriften, zoals "Journal of Computer Based Instruction"; "Programmed Learning & Educational Technology" en met name "Computers and Education", die nu veel publiceren wat daarvoor versnipperd in een reeks van andersoortige tijdschriften moest gebeuren zoals in de geneeskunde bijv. "Computer Programs in Biomedicine", "Computers in Biomedical Research", "Computers and Medicine", "Computers in Biology and Medicine" en in "Simulation".

## 1.2 Simulatie en modelvorming

In deze paragraaf zal nader worden ingegaan op de overwegingen die een rol hebben gespeeld bij de keuze van simulaties als vorm van computer ondersteund onderwijs t.b.v. het medisch curriculum.

Computersimulatie gebaseerd op wiskundige modellen is met de introductie van de analoge computer, maar in het bijzonder van de digitale computer, in bijna alle wetenschappen en in de techniek een niet meer weg te denken methode van wetenschap geworden. De internationale literatuur toont een reeks van toepassingen van computersimulaties op een breed terrein van vakgebieden, zoals op het gebied van management (Driscoll, 1981), taalwetenschappen (Ahl, 1975; Ariew, 1979), geologie (Neale, 1979), techniek (Bekey, 1977; Bronson, 1978; Demaid et al., 1981), scheepvaart, luchtvaart, ruimtevaart, chemie (Cassano, 1977; Beech, 1978), biologie (Gann et al., 1973; Iberall, 1975; Plant, 1979; Verveen, 1980) en biomedische wetenschappen (Guyton et al., 1972; Coleman, 1978; Yates, 1978; Struyker-Boudier en Min, 1979; Bloch et al., 1980). Een goed leesbaar Nederlandstalig overzicht wordt gegeven in het cursusboek bij de recente TELEAC cursus "wiskundige modellen" (Teleac, 1981).

Het simuleren van een verschijnsel is het nabootsen van dat verschijnsel met behulp van een model. Dit model heeft een structuur en kan in bepaalde gevallen een stelsel wiskundige vergelijkingen zijn (Min en Struyker Boudier, 1979). Meer algemeen gesproken zijn modellen ontwerpen en de werkelijkheid daarmee trachten te simuleren, essentiële bestanddelen van het menselijk denken en communiceren. Een model is een representatie van de werkelijkheid, met als doel de werkelijkheid beter te begrijpen of voorspellingen te kunnen doen over het toekomstig "gedrag" van de werkelijkheid. Indien gebruik wordt gemaakt van wiskundige vergelijkingen om de relaties tussen de elementen van de werkelijkheid te beschrijven, is er sprake van een wiskundig model. In de geschiedenis van de natuurwetenschappen spelen wiskundige modellen al heel lang een belangrijke rol. Zo experimenteerde Maxwell ruim 100 jaar geleden met magneten en koperen geleiders en formuleerde een aantal van zijn bevindingen in de vorm van een stelsel wiskundige vergelijkingen. Hij gebruikte deze vergelijkingen als model door een aantal parameters die oorspronkelijk constant geacht werden te variëren. Op die wijze kon hij voorspellingen doen over het fysisch gedrag van de verschijnselen die hij bestudeerde. Vervolgens toetste hij deze voorspellingen met

behulp van experimenten aan de werkelijkheid. Dit voortdurend iteratief proces van experiment + wiskundige modelvorming + nieuwe experimenten vormt thans een belangrijk fundament van het wetenschappelijk denken in een aantal vakgebieden.

### Simulatie in de medische wetenschappen

De oudste wijze van modelvorming in de geneeskunde is de constructie van een conceptueel model (Partridge, 1971). De Franse filosoof Descartes bijvoorbeeld, ontwikkelde in zijn werk een model van een mens, waarin hij ervan uitging dat het menselijk lichaam als een machine functioneert.

Een tweede wijze van modelvorming in de medische wetenschappen is het gebruik van empirische modellen. Voorbeelden hiervan zijn de fantomen: anatomische modellen. Dergelijke anatomische modellen spelen een belangrijke rol in het onderwijs aan (medische) studenten. Een tweede voorbeeld van een empirisch model is een kunststof arm, met een "levens-echte" ader en slagader waarmee studenten oefenen in het afnemen van "bloed", vóórdat ze in echte armen van patiënten prikken.

De derde wijze van gebruik van modellen in de medische wetenschappen zijn de proefdiermodellen. Met name de laatste jaren waarin de medische wetenschappen een explosieve ontwikkeling in de experimentele benadering hebben doorgemaakt, zijn proefdiermodellen een belangrijke rol gaan spelen. Zo zijn er nu rattenstammen met een erfelijk bepaalde vorm van hoge bloeddruk, die worden gebruikt als model voor de hypertensie bij mensen.

Al deze voorbeelden tonen het belang van modellen in de medische wetenschappen. Ook wijzen ze op een diversiteit aan soorten modellen. De keuze van het soort model wordt bepaald door het doel dat wordt gediend: een fantoom heeft een uitstekende functie in het anatomie-onderwijs, maar draagt niet bij tot een beter inzicht in het verloop van fundamentele chemische processen in de cel.

### Wiskundige modellen in de medische wetenschap

In de medische wetenschappen is een toenemende interesse in de dynamische eigenschappen van (onderdelen van) het menselijk lichaam. De onderzoeker neemt geen genoegen meer met een kwalitatieve beschrijving van die onderdelen van het organisme. De medische onderzoeker probeert het ge-

drag van het organisme in kwantitatieve termen te beschrijven. Deze ontwikkeling heeft gevolgen gehad voor de wijze van modelvorming in de medische wetenschappen. Kwantitatieve analyse noopt tot het gebruik van wiskundige modellen. De onderzoeker presenteert zijn hypothese in dergelijke gevallen, in de vorm van een wiskundig model in plaats van een conceptueel of empirisch model. De wiskunde is bij uitstek een taal waarin kwantitatieve hypothesen heel precies kunnen worden geformuleerd. Een hypothese die wiskundig wordt geformuleerd, kan zeer rigoreus worden getoetst en (keer op keer) worden vervangen door een betere hypothese. De kwaliteit van een wiskundig model als hypothese, is niet zozeer afhankelijk van de taal waarin de hypothese is geformuleerd, als wel van de experimentele data die ten grondslag liggen aan de geformuleerde relaties. Een tweede belangrijk voordeel van het gebruik van wiskundige modellen in de geneeskunde is de mogelijkheid tot het uitvoeren van "hypothetische experimenten". In de biomedische wetenschappen is het accent in toenemende mate komen te liggen op het experimenteel terrein. Als laatste voordeel kan worden aangehaald de al eerder genoemde mogelijkheid, met behulp van computermodellen het normaal en abnormaal gedrag van complexe biologische systemen te kunnen nabootsen. Soms zijn er ook morele of economische bezwaren tegen het uitvoeren van experimenten aan het werkelijk systeem. Als we bijvoorbeeld willen nagaan wat het effect is van het plotseling afnemen van twee liter bloed uit het menselijk vaatstelsel, zullen we voor zo'n experiment géén vrijwilligers kunnen krijgen. Het computermodel laat deze manipulatie echter keer op keer zonder bezwaren toe.

De hier genoemde voordelen voor het gebruik van computersimulaties aan wiskundige modellen t.b.v. het onderzoek in de medische wetenschappen, kunnen ook worden toegepast op het gebruik in het onderwijs.

In de literatuur is door een aantal auteurs gewezen op de specifieke voordelen van het uitvoeren van simulaties aan computermodellen in het medisch onderwijs:

- a. De tijdschaal kan worden veranderd. Perioden van weken en dagen kunnen tot redelijke proporties worden teruggebracht. Processen van enkele microseconden kunnen tot seconden worden uitgerekt (Coleman, 1979a,b; Min en Struyker Boudier, 1979).
- b. Bij een model kan iedere variabele worden bestudeerd, terwijl in een proefopstelling sommige variabelen moeilijk of helemaal niet gemeten kunnen worden.

- c. Computersimulatie kan op ieder moment dat de apparatuur beschikbaar is, en dat is meestal 24 uur per dag, plaatsvinden en zoveel tijd in beslag nemen als men wil. Daarbij komt voor onderwijs-georiënteerde simulatiestudies nog dat men geen computerervaring nodig heeft. Experimentele meetopstellingen daarentegen zijn van vele factoren afhankelijk en men heeft over het algemeen veel ervaring met secundaire kwesties nodig.
- d. Men kan snel en overzichtelijk essentiële begrippen en beperkingen van systemen laten zien door demonstratie van bijv. gedragingen m.b.t. niet-lineariteiten en verzadigingen c.q. limietbegrip.
- e. Bij computersimulatie voert de student handelingen uit of neemt beslissingen in een nagebootste werkelijkheid, waarna hij van het computerprogramma informatie ontvangt over de daardoor ontstane nieuwe toestand. Dit soort feedback is zeer rijk aan informatie.

Naast deze specifieke kenmerken kan nog op een algemeen aspect omtrent het gebruik van wiskundige modellen en computersimulaties in het (me-  
disch) onderwijs worden gewezen. Deze vorm van onderwijs is niet zozeer gericht op het bevorderen van concrete kennis van bepaalde problemen, maar poogt het logisch nadenken over systemen te stimuleren.

Als een student een parameter verandert van een model, stelt hij zichzelf een probleem. Dit zelf doen en ontdekken wat er gebeurt is een zeer wezenlijk kenmerk van computersimulaties. In dit verband wordt verwezen naar een interessante ontwikkeling op het gebied van de toepassing van computers in onderwijs aan jonge kinderen, t.w. het LOGO-systeem. LOGO is een programmeertaal, waarmee kinderen zelf problemen kunnen formuleren en trachten op te lossen door ontdekkend bezig te zijn. In zeer eenvoudige vorm wordt met LOGO gebruik gemaakt van simulatiemogelijkheden van de computer (cf. Dirkzwager et al.1976; Papert,1980; de Bouley en Howe; Beishuizen, VOC-voordracht,1982; Pinxteren et al.,1982). In een aantal biomedische basisvakken wordt de student vaak geconfronteerd met problemen die een goed inzicht in de dynamische samenhang tussen onderdelen van een systeem vergen. De uitleg in een handboek, zelfs indien gepresenteerd door een uitstekend docent, is niet altijd voldoende voor een goed begrip omtrent deze samenhang. In dit opzicht kan een computersimulatie van een complex systeem wellicht een goede aanvulling zijn op andere vormen van onderwijs. Het experimenteren aan een computermodel plaatst de student in de positie van een experimenteel onderzoeker. Zodoende raakt de student vertrouwt met een aantal essentiële kenmerken van onderzoek: hij leert hypothesen op te stellen, deze



te toetsen en resultaten te interpreteren, nieuwe hypothesen op te stellen, etc. Juist dit iteratieve denkproces kan in belangrijke mate het inzicht bevorderen. In de hoofdstukken 3 tot en met 9 wordt hier nader op ingegaan.

In dit proefschrift wordt ervan uitgegaan dat slechts op een beperkt aantal terreinen van de medische wetenschappen wiskundige modelvorming en computersimulatie voor onderwijsdoeleinden van betekenis kan zijn. In dit verband zijn belangrijke factoren: er dient voldoende experimentele kennis te zijn om tot hypothesevorming (en daarmee modelconstructie) te komen; het onderwerp van modelvorming dient een dynamisch systeem of proces te zijn van een zekere minimale graad van complexiteit; het onderwerp dient van belang te zijn voor het onderwijs. Op die basis komt een aantal terreinen binnen de medische wetenschappen in aanmerking, zoals: regulatieprocessen in het cardiovasculair systeem, de ademhaling, de water- en elektroliethuishouding, de nier, een aantal hormoonsystemen, alsmede de farmacokinetiek, de enzymkinetiek, kinetische processen in het immunologisch systeem en de celmembraan. In de volgende hoofdstukken zal de aandacht m.n. komen te liggen op het cardiovasculair systeem (de programma's AORTA en CARDIO) de ademhaling en water- en elektroliethuishouding (FLUIDS), farmacokinetiek (FARMA en MACDOPE) en enzymkinetiek (ENZYM).

### 1.3. Kenmerken medisch onderwijs en curriculum van de Rijksuniversiteit Limburg

Alvorens in te gaan op de doelstellingen van dit proefschrift is het nodig een paar opmerkingen te maken over het onderwijs aan de Rijksuniversiteit Limburg (RL).

Het onderwijs aan de RL verschilt van andere vormen van wetenschappelijk onderwijs in Nederland. Enkele belangrijke kenmerken zijn: probleem georiënteerd onderwijs, een systeem van voortgangsevaluatie en gerichtheid op zelfwerkzaamheid van de student.

Het universitair onderwijs wordt hierdoor niet alleen gezien als een proces van kennisoverdracht maar veeleer als een proces van kennisverwerving. Hierbij wordt aangenomen, dat de student naar de universiteit komt omdat hij iets wil leren. Hij kan bij dat leren gebruik maken van een veelheid aan middelen waaronder ook docenten. Uitgangspunt van de studie zijn concrete problemen, ontleend aan het praktijkveld. Door dit probleem georiënteerd onderwijssysteem ontdekt de student het belang van grote delen van wat in het traditionele systeem de basisvakken en de klinische vakken waren. De leerstof wordt dan ook niet gepresenteerd, zoals bijvoorbeeld bij een college, maar komt aan de orde in de onderwijsgroepen. Van de student wordt verwacht dat hij de vragen, die opkomen bij het behandelen van problemen in de onderwijsgroepen, kan beantwoorden door gebruik te maken van gegevens uit verschillende gebieden van de medische wetenschap, die hij zelf moet opsporen. Op deze wijze ontstaat een heel natuurlijk en vanzelfsprekend begrip voor de samenhang van de vakgebieden. De student werkt met een achttal medestudenten twee maal per week in een onderwijsgroep met problemen, zoals die geformuleerd zijn in een zogenaamd blokboek van een 6 weken durende (blok)cursus, over een bepaald onderwerp, zoals pijn op de borst, moeheid, e.d. (zie ook figuur 1.2). De studenten stellen leerdoelen vast en gebruiken bij hun studie alle leermiddelen die zij nodig achten en die tot hun beschikking staan. De kennis die de student zoekt kan hij vinden in tijdschriften, boeken, videobanden of banddiaseries, bij zijn medestudenten of (desnoods) bij een vakinhoudskundige. De student maakt zelf zijn keuzen en draagt zelf de verantwoordelijkheid voor zijn eigen leerproces. Het onderwijs is erop gericht dat de studenten een groei doormaken in kennis, houding en vaardigheden die men door middel van een examen toetst. De Maastrichtse systeem is zo ontwikkeld dat een student niet tentamen gericht zal

1982

[illegible]

gaan studeren. Daarvoor is een geheel eigen systeem van toetsing ontwikkeld waar idialiter door de student niet naar toe gewerkt kan (hoeft) te worden. Er wordt na elke periode van zes weken (een onderwijsblok) een toets afgenomen waardoor studenten zelf hun kennisvoortgang kunnen zien (de "blokttoets" of "formatieve toets"). Daarnaast is er een systeem van (summatieve) toetsing (de "voortgangstoets"). Dit is een toets die is opgebouwd uit ca. 250 vragen over het gehele, voor een basisarts relevante, gebied der geneeskunde. Deze vragen worden per toets geput uit een voorraad van vele duizenden vragen. De vragen zijn verdeeld in dertien categorieën, die voor een belangrijk deel samenvallen met orgaansystemen. Alle studenten van het eerste tot en met het laatste studiejaar maken zo'n toets vier maal per jaar. Op die wijze kan de voortgang van de student gedurende zijn hele studieperiode, en gerelateerd aan een einddoel, worden vervolgd.

Dit hele onderwijssysteem schept een aantal condities die een paar belangrijke en positief uitwerkende consequenties hebben voor computersimulatie als leermiddel:

- In het Maastrichtse systeem van probleem georiënteerd onderwijs en zelfwerkzaamheid van de student, heeft een CAI-computersimulatieprogramma een "natuurlijkere" omgeving dan in andere systemen van onderwijs en zal computersimulatie sneller geaccepteerd kunnen worden als leermiddel.
- Door het systeem van jaarlijks aangepaste werkboeken ("blokboeken") is het mogelijk om adequaat aandacht te schenken aan het bestaan van nieuwe leermiddelen met betrekking tot de stof waar de onderwijsperiode over handelt.
- Door het systeem van toetsen na iedere onderwijsperiode (blokttoets) is het mogelijk om groepen studenten die wel en die niet met computersimulatie in aanraking zijn geweest te vergelijken.
- Door het systeem van voortgangstoetsen is het ook mogelijk groepen studenten in het verloop van hun studie te vergelijken.

In hoofdstuk 10 zal op de resultaten die hierbij gevonden werden nader worden ingegaan. Uitvoerige besprekingen van het "Maastrichtse onderwijssysteem" en probleem georiënteerd (medisch) onderwijs zijn te vinden bij o.a. Schmidt, Bouhuys, Wijnen en Neufeld (Neufeld en Barrows, 1974; Tiddens et al., 1975; Schmidt en Bouhuys, 1977 en 1980; Katz en Fülöp, 1978-1980; Schmidt, 1978; Wijnen, 1981; Schmidt en Bouhuys, 1982; Schmidt, 1982).

#### 1.4. Dit proefschrift

In dit inleidend hoofdstuk zijn nu de drie belangrijkste invalshoeken voor de studie over het gebruik van computersimulatie in het probleem georiënteerd medisch onderwijs toegelicht. Uitgaande van deze aspecten kunnen thans de doelstellingen voor deze studie worden geformuleerd:

1. Het onderzoeken van de mogelijkheden voor computersimulatie als leermiddel in het kader van een probleem georiënteerd medisch curriculum.  
Zo'n leermiddel zal moeten voldoen aan de volgende eisen:  
(a) de computerprogramma's moeten gebaseerd zijn op probleem-situaties waaraan de student zijn inzichten kan toetsen; (b) de probleemsituaties zullen moeten uitgaan van probleemstellingen die zijn afgeleid uit de medische praktijk; (c) het leermiddel zal moeten bijdragen tot een beter inzicht in het functioneren van (onderdelen van) het menselijk organisme.
2. Het ontwerpen van een computerconfiguratie voor het uitvoeren van simulatiestudies. Deze configuratie dient toegankelijk te zijn voor medische studenten bij wie géén bijzondere ervaring met computers mag worden verwacht.
3. Het ontwikkelen van een goed functionerend algemeen programmasysteem. Ten aanzien van dit systeem mag niet worden uitgegaan van een relatief grote kennis omtrent het gebruik van computerprogramma's.
4. Het ontwerpen van een aantal geschikte modellen op het terrein van de medische wetenschap. Na ontwerp in een geschikte computertaal dienen deze wiskundige modellen te worden gevat in het algemene simulatie software pakket.
5. Het vervaardigen van documentatie bij deze simulatieprogramma's zodat een relatief onervaren persoon de structuur van het model en de mogelijkheden tot simulatie snel kan begrijpen. Bij voorkeur dienen per model relevante medische problemen te worden aangeboden.
6. Het ontwikkelen van een evaluatiesysteem om het didactisch nut van een dergelijke vorm van onderwijs te testen.

Dit proefschrift beschrijft de realisatie van ieder van deze doelstellingen. In hoofdstuk 2 wordt het RL-computersimulatiesysteem beschreven dat ten grondslag ligt aan de meeste van de in de hoofdstuk 3 tot en met 9 beschreven computersimulatieprogramma's. Tenslotte wordt in hoofdstuk 10 een aanzet tot evaluatie van dit nieuwe leermiddel gegeven en enkele conclusies getrokken in hoeverre aan deze doelstellingen is voldaan.

### Referenties en literatuur

Dit inleidende hoofdstuk en het volgende hoofdstuk over methoden overlappen elkaar zodanig voor wat betreft referenties dat er een gezamenlijke referentielijst is samengesteld. In deze lijst bevinden zich referenties en literatuur over:

- Computer Assisted Instruction (algemeen en i.h.b. medisch en simulatie);
- Modelvorming en simulatie (algemeen en i.h.b. medisch);
- Onderwijs (i.h.b. probleem georiënteerd onderwijs).

Deze referentielijst is opgenomen na hoofdstuk 2.



## HOOFDSTUK 2

### Methodische aspecten t.a.v. wiskundige modelvorming en computersimulatie

#### 2.1. Wiskundige modelvorming

In dit proefschrift worden computersimulaties aan wiskundige modellen van biologische systemen besproken. Bij de ontwikkeling van deze wiskundige modellen is gebruik gemaakt van een aantal principes uit de regeltheorie. Het is onmogelijk in het bestek van dit proefschrift in te gaan op ieder van deze principes. Hiervoor wordt verwezen naar algemene literatuur over wiskundige modelvorming (Zeigler, 1976; Boersma en Hoenderkamp, 1982). In deze paragraaf zullen enkele van de belangrijkste principes in dit kader worden ingeleid.

#### Modelvorming en simulatiemethoden

In de medische wetenschappen kunnen dynamische verschijnselen meestal in de vorm van een stelsel niet lineaire differentiaal vergelijkingen worden beschreven in de vorm  $\frac{d\bar{x}}{dt} = \bar{F}(\bar{x})$ , waarbij  $\bar{x}$  een vector is met  $n$  onafhankelijke variabelen die het proces kan beschrijven en waarbij  $\bar{F}(\bar{x})$   $n$  niet lineaire functies zijn van  $\bar{x}$ . Een dergelijk stelsel vergelijkingen is een wiskundig model van een dynamisch verschijnsel. In de medische wetenschappen is de stap in de modelvorming om te komen tot een stelsel wiskundige vergelijkingen vanuit een denkmodel (conceptueel model) van het dynamisch verschijnsel de meest tijdrovende en gecompliceerdste stap. In hoofdstuk 3 zal aan de hand van één uitgewerkt voorbeeld worden aangegeven hoe dat in z'n werk gaat. Als een stelsel vergelijkingen eenmaal is opgesteld zal dat in de praktijk altijd een stelsel differentiaal (of integraal) vergelijkingen zijn. Het oplossen van een dergelijk stelsel vergelijkingen is een belangrijk onderdeel van de modelvorming theorie (Garfinkel et al., 1977; Boersma en Hoenderkamp, 1981). In figuur 2.1 wordt een systematisch overzicht gegeven van de stappen en notatiewijzen die bij deze wiskundige modellen worden gebruikt.

Uitgeschreven ziet dit stelsel niet lineaire differentiaal vergelijkingen er als volgt uit:



$$dx_1/dt = F_1(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

$$dx_2/dt = F_2(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

.

.

$$dx_n/dt = F_n(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

waarbij het rechter lid van de vergelijkingen altijd kan worden opgesplitst in een lineair deel en een niet-lineair deel.

Het stelsel kan dan ook in de vorm

$$d\bar{x}/dt = A.\bar{x} + \bar{G}(\bar{x})$$

geschreven worden. Een dergelijke uitsplitsing die met name voor stabiliteitsonderzoek van belang kan zijn is over het algemeen bij de hier beschreven modellen en oplossingsmethoden niet noodzakelijk.

Een stelsel differentiaal vergelijkingen  $d\bar{x}/dt = \bar{F}(\bar{x})$  kan altijd in de vorm van een stelsel integraal vergelijkingen worden geschreven  $\bar{x} = \int \bar{F}(\bar{x}) dt + \bar{x}(0)$  waarna het erg overzichtelijk in de vorm van een analoog (stroom)schema kan worden omgezet, waardoor het met name mogelijk wordt om dit stelsel op "algebraïsche loops" e.d. te controleren. Een model ziet er in de analoge notatiewijze uit als in figuur 2.1. Deze notatiewijze heeft een ruime plaats in de (biomedische) modelvorming verworven omdat de enige manier om tot voor enige jaren een stelsel differentiaal vergelijkingen op te lossen de analoge computer was. Door de komst van de digitale computer, en met name door de mini-computers met alle mogelijkheden van numerieke oplossingsmethoden voor differentiaal vergelijkingen en simulatietalen, is de analoge computer grotendeels overbodig geworden en is de wiskundige modelvorming en de toepassing hiervan in een stroomversnelling gekomen.

De analoge notatiewijze (waarvan de naam nog herinnert aan de analoge computer) is echter vooralsnog gebleven en een aantal moderne simulatietalen (zoals ISL, THTSIM, BIOSIM en CSMP e.d.) gaan nog steeds uit van de begrippen die hierbij zijn ontwikkeld (Algemeen: Kerbosch en Sierenberg, 1973; Ören, 1977. ISL: Benham en Taylor, 1977. BIOSIM: Roman en Garfinkel, 1978. SIMULA: Helsgaun, 1980. THTSIM: Meerman, 1980).

In een simulatietaal zou het stelsel differentiaal vergelijkingen er als volgt (zie figuur 2.1g en h) kunnen uitzien:

2 ADD +1, -3

3 INT 4, +2

etc.

waarbij het commando ADD de ingangsvariabele met de "naam" 1 optelt of aftrekt (naar gelang het + of - teken) van de variabele met de "naam" 3 (dit is de uitgangsvariabele  $x_1$ ) en het commando INT de variabele met de "naam" 2 integreert (vanaf de (start)waarde met de "naam" 4). Zie voor de betekenis van de commando's figuur 2.1i. Een programma met dergelijke commando's noemen we een simulatietaal. Deze simulatietaalen zijn over het algemeen "interpreter talen" die zonder complicatie kunnen worden geëxecuteerd (Benham en Taylor, 1977; Meerman, 1980). Veranderingen in de modelconfiguratie en in de constanten kunnen on-line worden aangebracht waarna het uitschrijven van resultaten direct kan geschieden. Dit is de kracht van de simulatietaalen. Met name in de ontwikkelingsfase van een modelconfiguratie is dit van groot belang (Min en Struyker Boudier, 1979). Licht de structuur van een model eenmaal vast dan is het aanbevelingswaardig een dergelijk model in een algemene programmeertaal om te zetten zodat het in reeds bestaande programmatuur kan worden opgenomen. Simulatietaalen zijn (over het algemeen) niet geschikt voor verder gebruik van een eenmaal ontworpen model, met name niet in het onderwijs (Guyton et al., 1972; Coleman, 1978; Dickinson et al., 1979; Randall, 1980).

### Regelsystemen

De in hoofdstuk 3 t/m 9 aan de orde komende modellen zijn allemaal van een bepaald type waarbij in de overdrachtsfunctie in de voorwaartse weg van het regelsysteem een integratie voorkomt. Uitgaande van het algemene teruggekoppelde regelsysteem in figuur 2.1d is G de overdrachtsfunctie van de voorwaartse, H de overdrachtsfunctie van de terugkoppelweg en G.H de kring- of lusoverdrachtsfunctie. De systeemoverdrachtsfunctie is dan  $G/(1+G.H)$ .  $x_0$  is de ingangsvariabele, streefwaarde of "set point". De terugkoppeling van de uitgangsvariabele  $x_1$  is proportioneel (nl.  $H.x_1$ ) en geeft een verschilsignaal, of foutsignaal,  $e = x_0 - H.x_1$ , aan de ingang van de overdrachtsfunctie G van de voorwaardse weg. Voor uitgebreide beschouwingen over frequentiekenarakteristieken, frequentieresponsmethodes en stabiliteitskriteria wordt verwezen naar de literatuur (cf. Zeigler, 1976; Boersma en Hoenderkamp, 1981). Hier worden slechts 2 mogelijkheden belicht, nl. als de overdrachtsfunctie een type 1 systeem is waarbij de overdrachtsfunctie G een integratie bevat en als de overdrachtsfunctie een type 0 systeem is waarbij G en H slechts algebraïsche functies zijn, waardoor "algebraïsche loops" ontstaan (zie verder in deze paragraaf).

a. Stelsel niet lineaire differentiaal vergelijkingen:

$$dx_1/dt = F_1(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

$$dx_2/dt = F_2(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

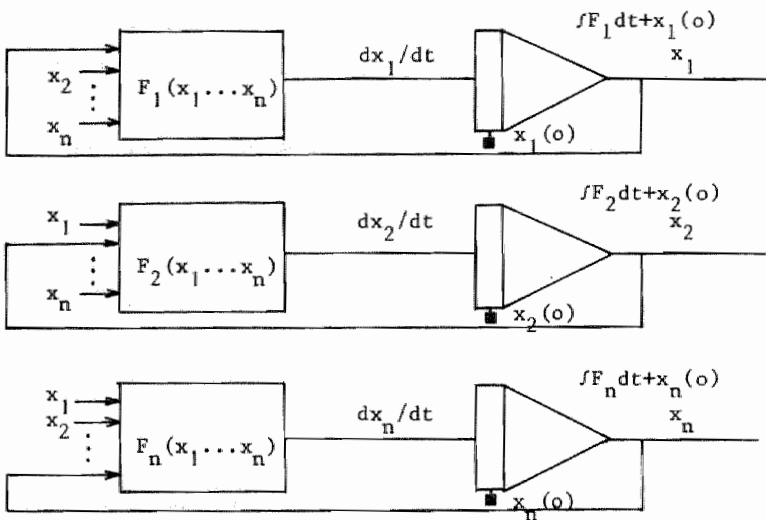
...

$$dx_n/dt = F_n(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

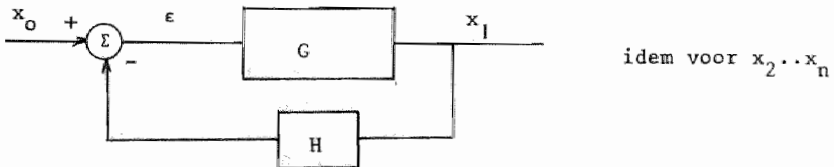
b. Vector/matrix notatiewijze:

$$\dot{\bar{x}} = \bar{F}(\bar{x}) \quad \text{of} \quad \dot{\bar{x}} = A \cdot \bar{x} + \bar{G}(\bar{x})$$

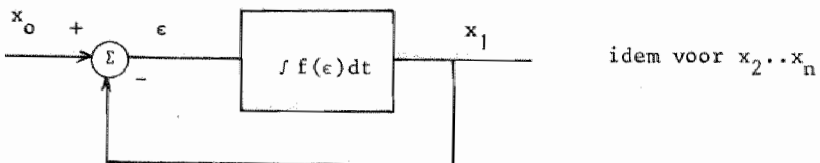
c. Analoge notatiewijze:



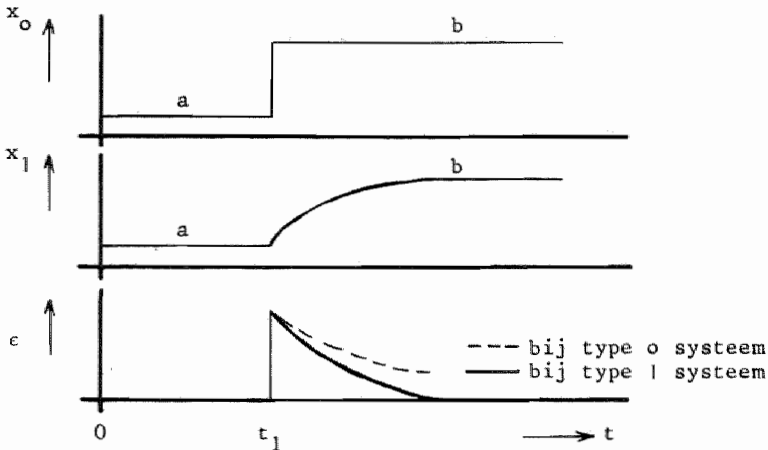
d. Regeltechnische notatiewijze (type o, type 1, etc.):



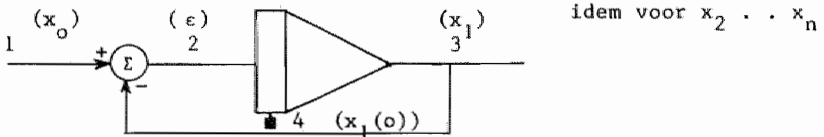
e. Regeltechnische notatiewijze (type 1):



f. Responsfuncties bij het teruggekoppelde regelsysteem uit figuur 2.1e waarbij  $G = \int f(\epsilon) dt$  en  $H = 1$  (zie de tekst):



g. Analoge notatiewijze van type 1 systeem om te komen tot de simulatietaal notatiewijze



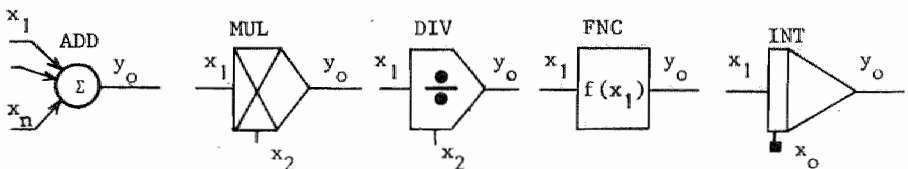
h. Simulatietaal notatiewijze :

2 ADD +1, -3  
3 INT 4, +2

idem voor  $x_2 \dots x_n$

i. Verschillende vormen van wiskundige operaties in een simulatietaal. Hier is de analoge notatiewijze gegeven voor 5 basisbewerkingen:

1. voor optellen (en aftrekken) geldt het symbool ADD met  $y = \sum x_i$ ;
2. voor vermenigvuldigen geldt MUL met  $y_o = x_1 \cdot x_2$ ;
3. voor delen geldt DIV met  $y_o = x_1 / x_2$ ;
4. voor een niet-lineaire overdrachtsfunctie geldt FNC met  $y_o = f(x_1)$ ;
5. voor een integrerende bewerking geldt INT met  $y_o = x_o + \int x_1 dt$ .



Figuur 2.1.: Verschillende notatiewijzen voor het in dit proefschrift beschreven type modellen gebaseerd op niet-lineaire differentiaal (integraal) vergelijkingen.

Bij de hier besproken modellen is de overdrachtsfunctie  $G$  in het algemeen  $G = \int f(\epsilon) dt$  en de overdrachtsfunctie  $H$  lineair, of proportioneel, zodat voor deze beschouwingen  $H=1$  mag worden genomen waarmee z'n effect in de functie  $f(\epsilon)$  kan worden verdisconteerd (zie figuur 2.1e). Het effect dat optreedt als zich in het model een verstoring, of wat hier genoemd is een interventie, voordoet is een functie van de systeem overdrachtsfunctie en dus ook van de tijd. Een verstoring bij een plotselinge verandering van  $x_0$  van bijvoorbeeld de waarde  $a$  naar de waarde  $b$  veroorzaakt een verschilsignaal  $\epsilon$  dat op het tijdstip  $0$  maximaal is en in de steady state situatie gelijk aan nul wordt. Dit laatste is een zeer belangrijk gegeven bij de hier beschreven modellen. Zo lang het verschilsignaal  $\epsilon$  een waarde heeft hoe klein dan ook zal er geen rustsituatie c.q. steady state zijn (figuur 2.1f). Samengevat kan van een teruggekoppeld regelsysteem van het type 1 gezegd worden dat:

1. de respons op verstoringen aan de ingang met een zekere tijdsvertraging aan de uitgang wordt overgenomen (de tijdsconstante is een functie van  $G.H$ );
2. het verschilsignaal  $\epsilon$  aan de ingang van het integrerend netwerk is in de steady state situatie altijd nul;
3. in de steady state situatie is de voortgaande versterking bij dit systeem oneindig hoog (zie appendix 2.1);
4. Als geldt dat  $x_1 = \int f(\epsilon) dt + x_1(0)$  dan geldt ook dat  $dx_1/dt = f(\epsilon)$ .

Zie appendix 2.1 voor het begrip "voortgaande versterking" en een voorbeeld van het begrip "gain" uit de biologie.

### Numerieke oplossingsmethoden

Bij de hier besproken modellen worden de numerieke oplossingsmethoden van Runge Kutta gebruikt: de rechthoekige integratie methode en de 2e orde Runge Kutta methode waarbij een steunwaarde in het midden van de integratiestap wordt benut (Schneider en Ranft, 1977; Coleman et al., 1977a).

De 1e orde Runge Kutta methode (de Euler methode) heeft het karakter:

$$y_{n+1} = y_n + h \cdot f(x_n, y_n)$$

en de 2e orde Runge Kutta methode (de methode van Heun) heeft het karakter:

$$y_{n+1} = y_n + h[f(x_n, y_n) + f(x_n + h, y_n + h \cdot f(x_n, y_n))]/2$$

waarbij de  $h$  de integratiestap is en  $\dot{y} = f(x_n, y_n)$  een (1e orde) differentiaal vergelijking.

Voor het computersimulatieprogramma MACDOPEX is een 2e orde integratie methode gebruikt en voor de overige computersimulatieprogramma's de 1e orde integratie methode van Runge Kutta daar deze voldoende nauwkeurige resultaten oplevert en de simulatietijd reduceert (Gann et al., 1973; Coleman, 1977; Coleman et al., 1977; Coleman, 1977b; Mackey en Glass, 1977; Garfinkel et al., 1977; Plant, 1979; Sundaram en Srinivasan, 1979).

### Algebraïsche loops

Bij een wiskundig model kunnen "algebraïsche loops" optreden waardoor het stelsel wiskundige vergelijkingen niet meer met de gebruikelijke numerieke oplossingsmethoden is op te lossen. Hierbij dienen veranderingen aan de modelconfiguratie te worden aangebracht. Een vergelijking die niet expliciet kan worden opgelost is een impliciete vergelijking, zoals bijvoorbeeld  $x = f(x)$ . Dit soort vergelijkingen ontstaat bij, en is inherent aan, bepaalde methoden van modelvorming. Er ontstaat diensgevolge in het model een algebraïsche loop. Een algebraïsche loop is een "onmogelijkheid" bij een algebraïsche vergelijking. Bij bovenstaande impliciete vergelijking is het voor de berekening van het rechter lid noodzakelijk om de waarde van het linker lid al te weten. Voor een voorbeeld van een algebraïsche loop wordt verwezen naar de appendix 2.1.

Een vergelijking kan door een benaderingsmethode worden opgelost maar soms ook door een wiskundige manipulatie (volgorde verandering) in het stelsel vergelijkingen zelf, waarna met de gebruikelijke numerieke methodes de oplossing gevonden kan worden. Positieve algebraïsche loops met een "gain" groter dan 1 zijn altijd instabiel. Negatieve algebraïsche loops zijn stabiel, maar bij een relatief grote integratiestap kunnen desondanks instabiliteiten optreden. Er zijn in de meeste simulatietalen algoritmes opgenomen die algebraïsche loops opsporen waardoor met een kleine verandering in de modelconfiguratie problemen zijn te voorkomen. Er zijn ook simulatietalen die algoritmes bevatten zodat een programmeur in algebraïsche loops zelf geen modelwijzigingen hoeft aan te brengen (Tavernini, 1965; Elmqvist, 1979).

In het computersimulatieprogramma CARDIO wordt gebruik gemaakt van een benaderings methode waarbij de iteratieve oplossing (reeksontwikkeling) van het stelsel vergelijkingen convergeert. Dit verloopt als volgt. Stel dat de iteratieve methode met de berekening van  $x$  stopt als de

laatste term van het iteratieve proces geen wezenlijke bijdrage meer levert aan  $x$  met een "fout" van 2%. Dus:

$$\text{stel} \quad x = x_{\text{stel}} \quad (1)$$

$$\text{dan is} \quad x_{\text{calc}} = f(x_{\text{stel}}). \quad (2)$$

$$\text{Is nu} \quad |(x_{\text{calc}} - x_{\text{stel}})| / x_{\text{calc}} < 0.02 \quad (3)$$

$$\text{neem dan} \quad x_{\text{stel}} = 0.95x_{\text{stel}} + 0.05x_{\text{calc}} \quad (4)$$

en voer de berekening (2) weer opnieuw uit net zo lang tot aan het criterium (3) is voldaan. In vergelijking (4) is gekozen voor een "stap" van 0.05. Bij het ontwikkelen van het model zal proefondervindelijk moeten worden bekeken of deze stap groter (kans op instabiliteit) dan wel kleiner (veel iteraties nodig) kan worden genomen (Coleman, 1977b). Er blijft bij deze methode een afwijking t.o.v. de analytische oplossing bestaan.

## 2.2. Overwegingen bij de keuze van hardware, software, courseware van CAI-systemen i.v.m. simulatie

Op grond van hetgeen in het inleidende hoofdstuk is besproken zal in deze paragraaf getracht worden aan te geven hoe bestaande CAI-systemen zijn geïnventariseerd en hoe onderdelen en methodes van systemen zijn gebruikt bij de ontwikkeling van het RL-computersimulatiesysteem. De belangrijkste algemene criteria waaraan een simulatiesysteem t.b.v. simulatie gebaseerd op wiskundige modellen moest voldoen waren:

1. Geschiktheid voor het onderwijs.
2. Geschikt voor uitwisseling van 'source' van modellen of programma's met andere universiteiten.
3. Geschikt om eigen ideeën en inzichten in het systeem te kunnen aanbrengen.

Achtereenvolgens komen overwegingen aan de orde t.a.v. de programmeertaal, terminalsysteem, computersysteem, ergonomische aspecten en de werkomgeving.

Daarna komt in paragraaf 2.3 een beschrijving van de simulatiemethode (het RL-computersimulatiesysteem) die gebruikt is om de wiskundige modellen te kunnen ontwikkelen en te presenteren in het onderwijs.

### Hogere programmeertaal, simulatietaal of auteurstaal

Bij de keuze van een programmeertaal is eerst studie verricht naar een aantal bestaande CAI-systemen. Een belangrijk CAI-systeem in dit verband was het PLATO-systeem met de auteurstaal TUTOR. Het PLATO-systeem (Programmed Logic for Autonomic Teaching Operations), ontwikkeld en beproefd op het Computer based Education Research Laboratory (CERL) van de universiteit van Illinois te Urbana-Champaign was een van de eerste CAI-projecten en is op grote schaal als methode van onderwijs verspreid geraakt. Control Data Corporation (CDC) heeft het systeem in samenwerking met het CERL onder beheer en exploiteert het met name in de Verenigde Staten en Europa en richt zich hierbij zowel op universiteiten als op instellingen, bedrijven, industrieën en de overheid (cf. Alpert en Bitzer, 1970; M. Bitzer en D. Bitzer, 1973; Worster en Lewis, 1973; Fintz et al., 1976; van Dijk en Avoird, 1979; Camstra et al., 1979; Barker, 1979; Kane en Sherwood, 1980; v.d. Drift et al., 1980). Het PLATO-systeem is echter niet geschikt voor simulatie met behulp van wiskundige modellen omdat het een zeer



lage prioriteit voor rekenkundige bewerkingen heeft. Ook is het nut van auteurstalen nog steeds niet overtuigend aangetoond. Bij het PLATO-systeem is het onmogelijk om in een andere taal dan deze specifieke auteurstaal het programma te schrijven.

Een andere belangrijke ontwikkeling die in aanmerking moest worden genomen waren de computersimulatieprogramma's van de McMaster University. Het idee achter deze programma's wordt hier kortheidshalve het McMaster-systeem genoemd. Dickinson, Ingram, Achmed, Sweeney, Goldsmith, Sackett, e.a. ontwikkelden aan de Medical School van de McMaster University te Hamilton (Canada) en aan het St. Bartholomews Hospital te Londen, deze computersimulatieprogramma's t.b.v. het onderwijs. Deze simulatieprogramma's zijn zeer bekend geworden mede door werk van Guyton en Coleman in de beginfase van de eerste modelvorming (Dickinson et al., 1979; Bloch et al., 1980; Dickinson et al., 1981). Het doel van de McMaster-computersimulatieprogramma's is niet in de laatste plaats om een grote uitwisselbaarheid van programma's tussen universiteiten onderling te krijgen, waardoor beoordeling van de kwaliteit van de modellen door derden mogelijk wordt gemaakt. De programma's zijn om deze reden in een algemene programmeertaal geschreven (FORTRAN IV) (Min en Struyker Boudier, 1979, Meijer en Ruifrok, 1982; Saunders et al., 1982).

Het McMaster-systeem is niet door derden als algemeen simulatiesysteem te gebruiken. Uitsluitend de individuele programma's kunnen worden geïmplementeerd in het medisch onderwijs. Daarvan wordt in hoofdstuk 7 ook een voorbeeld gegeven.

Het idee om een stelsel subroutines speciaal t.b.v. simulatie en CAI op te zetten is in deze studie overgenomen en hierop zal in paragraaf 2.3 bij de bespreking van de door ons ontwikkelde "bibliotheek" van FORTRAN routines worden ingegaan. Achmed, Ingram en Dickinson hebben naast de bekende computersimulatieprogramma's uit de "MAC-family" ook een algemeen CAI-systeem ontworpen waarin deze programma's kunnen worden opgenomen en een extra dimensie als meer compleet CAI-onderwijssysteem krijgen. Dit MACAID-systeem (McMaster Computer Aided Instructional Driver) is ook in FORTRAN geschreven. Achmed et al. tonen in hun publicaties overtuigend aan waarom al hun toepassingen in de algemene programmeertaal FORTRAN zijn geschreven (Ingram et al., 1979; Achmed et al., 1980). Dit MACAID systeem kan in de toekomst voor computersimulatie een rol gaan spelen om simulatieprogramma's in "op te nemen".

Onderzocht is verder of voor de simulatieprogrammatuur een systeem van vrije antwoorden of keuze antwoorden moest worden gekozen. Met name voor het ANAMNESE programma zoals beschreven in hoofdstuk 8 zou een dergelijk systeem in aanmerking komen. Harless ontwikkelde zo'n systeem (CASE/GENESYS) waarbij studenten een "gesprek" kunnen voeren op een "iets natuurlijkere" wijze als met voorgeprogrammeerde keuze-mogelijkheden. In de praktijk is het nut van een dergelijke opzet nog onvoldoende aangetoond (Harless et al., 1971; Camstra, 1980). Wel is het idee van trefwoorden zoals in hoofdstuk 8 wordt beschreven in zekere zin door dit voorbeeld geïnspireerd.

In Groot Brittannië zijn veel experimenten gedaan met CAI-simulatieprogramma's in het universitair onderwijs maar dit bleek veelal toch op de terreinen waarop al een langere traditie van gebruik van wiskundige modellen bestaat zoals in de fysica, de chemie en toch ook al in de biologie (Hinton, 1978; Hooper, 1978; Laurillard, 1978; McKenzie et al., 1978). Deze projecten bleken veelal op BASIC gebaseerd te zijn, wat wel garant stond voor een adequate uitwisseling tussen universiteiten en verschillende computersystemen, maar de ontwikkeling naar grote wiskundige modellen op het biomedische terrein waarschijnlijk in de weg stond. In Amerika bleek het systeem van Coleman en Guyton om modelvorming en simulaties uit te voeren grote flexibiliteit voor zowel de ontwerper als de gebruiker van de modellen in te houden. Bij dit SIM1/2 (ASP)-simulatiesysteem (Fortran programs for simulation of continuous systems 1 en/of 2; voorheen: Analytic Study Package) vindt modelvorming met FORTRAN IV plaats. Dit interactief simulatiesysteem werkt met een groot aantal "opties" (of "modes" zoals deze in paragraaf 2.3 worden genoemd) die een onderzoeker een grote vrijheid geeft om te kunnen experimenteren met modellen. Het SIM1/2(ASP)-systeem met zijn vele mogelijkheden voor modelvorming en simulatie is echter niet geschikt als simulatiesysteem voor studenten.

Evenals simulatietalen zoals ISL (Benham en Taylor, 1977) of THTSIM (Meerman, 1980) kan SIM1/2(ASP) niet tot CAI gerekend worden vanwege de kennis die nodig is om met het systeem te kunnen werken.

Besloten is om een CAI-computersimulatiesysteem te ontwikkelen dat speciaal moest dienen om studenten in de gelegenheid te stellen zelf computersimulatiestudies te kunnen laten doen.

Bij onderwijs research projecten aan universiteiten is een zekere vrijheid van handelen, om in bestaande CAI-systemen te kunnen ingrijpen of nieuwe CAI-systemen te kunnen opzetten, van fundamenteel belang voor

het onderzoek. Bovendien zou een solistische oriëntatie op één bepaald CAI-systeem in het huidige stadium van technische ontwikkeling en kostenverlaging een onderwijsresearchproject kwetsbaar maken.

Wat betreft de programmeertaal waarin het systeem moest worden geschreven viel de keuze op FORTRAN IV:

- Ten eerste om de uitwisseling tussen universiteiten (m.n. Medical Schools) te vergemakkelijken; FORTRAN is systeemafhankelijk.
- Ten tweede omdat modellen in de biomedische wetenschap nog steeds grotendeels in FORTRAN worden geschreven (zie de publicaties van Coleman, Guyton en Ikeda, etc.).
- Ten derde omdat het systeem van het "tekst-statement" (FORMAT) in FORTRAN is te omzeilen met een systeem van "tekstfiles" ('editable text files').
- Ten vierde omdat het noodzakelijk is modellen kritisch te kunnen laten onderzoeken door derden, en tenslotte omdat
- algemene CAI-systemen zoals PLATO, COURSEWRITER, CASE, maar ook programmeertalen zoals MUMPS en BASIC, de mogelijkheid missen om efficient computersimulatieprogramma's gebaseerd op wiskundige modellen uit te wisselen tussen computersystemen die onderling (sterk) verschillen.

### Terminalsysteem

Een tweede keuze die gedaan moest worden betrof het terminalsysteem. Ook hier komt het voor het PLATO-systeem (Plasma-terminals en type IST-terminals) het probleem dat dergelijke terminals niet los gezien kunnen worden van het gehele systeem en dus niet in aanmerking komen. Veel firma's leveren inmiddels terminals met de kwaliteit (grafische oplosbaarheid en een stabiel en flikkervrij beeld) die vergelijkbaar is met PLATO.

Bij het McMaster-systeem wordt gebruik gemaakt van een gewone alfanumerieke terminal waarbij voor de grafische uitvoer gekozen is voor de primitieve manier van printen van een karakter op een van de 80 posities die op een regel mogelijk zijn. Hierdoor is het McMaster-systeem wel onafhankelijk van grafische en cursorsturings software pakketten.

Coleman en Darby hebben voor hun SIM1/2(ASP)-systeem gekozen voor een apart grafisch systeem van Tektronix naast een alfanumerieke terminal. Een dergelijk twee-terminal systeem is ook voor het RL-computer-simulatiesysteem gekozen omdat een dergelijke opstelling naast andere

zeker ook onderwijskundige voordelen biedt. Daarbij komt dat dit systeem dicht in de buurt van een laboratoriumopstelling voor het meten en registreren van variabelen aan een proefopstelling waarbij experimenten kunnen worden gedaan aan een "proefpersoon".

Registraties op een deel van een beeldscherm terminal en met een computersimulatieprogramma interactief werken op een ander deel van dezelfde beeldscherm terminal is zoals bij onze experimenten gebleken is, voor onderwijsdoeleinden niet de meest aan te bevelen methode.

Sinds enkele jaren levert de firma Digital Equipment Corp. (DEC) een speciaal terminalsysteem GIGI (General Imaging Generator and Interpreter), speciaal ontworpen voor het onderwijs. Dit systeem is belangrijk vanwege de lage kosten en omdat het naast een vergelijkbare beeldresolutie als bij PLATO ook met kleuren kan werken en met gewone programmeertalen bestuurbaar is (Digital B.V., Utrecht). Dit beeldscherm systeem komt zeker in aanmerking als grafisch uitvoer medium voor computersimulatieprogramma's. Er is echter nog weinig bekend van ervaringen met simulaties en het gehele hard- en software systeem. Vooralsnog, en mede gezien de vele positieve ervaringen, is bij het prototype van het RL-computersimulatiesysteem gekozen voor een Tektronix terminal en een standaard alfanumerieke terminal van DEC. Met name om binnen de universiteit compatibel te blijven met de overige apparatuur.

#### Centraal systeem versus decentraal systeem

Enkele voorkomende configuraties van CAI-systemen:

1. Een algemeen centraal systeem met "multi user operating system" (zoals bij het SIMI/2(ASP)-systeem).
2. Een centraal systeem met "multi user operating system" uitsluitend voor CAI (zoals bij PLATO-systeem).
3. Een mini- of microcomputer met "single user operating system" (zoals bij RL-computersimulatiesysteem).
4. Een centraal systeem met gekoppelde mini- of microcomputers (zoals bij MICROPLATO-systeem).

Op een algemeen centraal computersysteem waar zowel programma-ontwikkeling op moet plaatsvinden als productieprogramma's op moeten worden gedraaid, kan slechts onder zeer bijzondere voorwaarden een CAI-project worden opgezet. Niet zo zeer het ontwikkelen van een CAI-systeem of een CAI-programma is een probleem op een dergelijk computersysteem, maar het systeem te laten functioneren in het onderwijs geeft vooral problemen. Ten eerste is een CAI-project altijd een geheel nieuw project en

komt een dergelijke activiteit boven op bestaande computeractiviteiten waardoor de kans van overbelasting van het computersysteem wordt vergroot. Ten tweede is een terminal en een terminalomgeving niet direct vanzelfsprekend een rustig gesitueerd leerstation. Ten derde moet er rekening worden gehouden met gebruikers die nog nooit eerder met een computersysteem hebben gewerkt. Dan zijn er tenslotte nog de problemen van responstijden en de prioriteit die een CAI-programma krijgt op het systeem. Het is vooral een kwestie van systeembeheer, dat een CAI-projectgroep eigenlijk zelf in de hand moet hebben, zeker in de opstartfase. Bij een centraal systeem, uitsluitend voor CAI, zijn de voorwaarden die vanuit onderwijskundig opzicht aan een systeem worden gesteld beter te beheersen. Een probleem kan dan nog wel bestaan bij de prioriteit tussen mensen die bezig zijn CAI-programma's te ontwikkelen (programma's compileren, testen of m.b.v. proefpersonen experimenteren) en het gebruik van CAI-programma's in het curriculum. Daar zitten nog wel tegengestelde belangen in. Gekozen is dan ook voor configuratie 3 met de mogelijkheid om over te stappen naar configuratie 2. Als mogelijk nadeel bij deze opzet kan genoemd worden een eventuele leegstand van een dergelijk CAI-systeem in de vakantieperiodes. De keuze bij het prototype van het RL-computersimulatiesysteem viel uiteindelijk op een MINC 11 computer.

#### Machine-Student aanpassingen en responstijden

De interactie tussen de student en een computersimulatieprogramma wordt voor een groot deel bepaald door de dialoogvorm van het programma en de responstijden van het systeem. Bij een centraal systeem moet een CAI-systeem ontwerper erop bedacht zijn dat nieuwe computersystemen in het begin onderbezet zijn, bestanden zijn (nog) optimaal georganiseerd en het aantal transakties is nog gering. Er komen ook voortdurend hogere eisen bij voor beveiliging. Als er een situatie van "overbelasting" ontstaat lopen vanaf zo'n moment de responstijden exponentieel op (Craenen, 1981). Door ergonomisch onderzoek van o.a. Faddegon (1981) en Nievergelt (1980) is naar voren gekomen:

- dat de student ten alle tijden overzicht moet hebben over wat het systeem voor hem doet;
- dat de student het gevoel moet hebben dat hij het systeem bestuurt;
- dat het beeld dat de student van het model heeft niet verstoord of gefrustreerd wordt door het systeem;
- dat gecompliceerde handelingen de student afleiden van de eigenlijke

taak: het oplossen van een probleem;

- dat er duidelijke en eenduidige instructiehandleidingen moeten zijn;
- dat er voor geoefende gebruikers kortsluitingsmogelijkheden moeten bestaan om dialooggedeelten over te slaan;
- dat de grootte van een invoerveld op een beeldschermpagina of in een beeldscherm formulier moet worden opgegeven;
- dat "scrolling" zoveel mogelijk vermeden dient te worden;
- dat het geen probleem is dat een wachttijd lang is, als het maar duidelijk is dat een daarbij behorende functie complex is en een lange wachttijd "nodig" heeft;
- dat wachttijden in gelijksoortige situaties gelijk dienen te zijn;
- dat het vermelden van m.n. lange wachttijden aanbeveling verdient;
- dat een te snel systeem een opgejaagd gevoel kan geven;
- dat de gebruiker over het algemeen begrip heeft voor lange wachttijden bij "dingen" die hem ingewikkeld lijken en ook ingewikkeld zijn;
- dat het bij lange en voorspelbare wachttijden mogelijk is andere activiteiten te laten plaatsvinden. De student kan nieuwe leerdoelen vastleggen, de modelbeschrijving bestuderen, etc.;
- dat responstijden die niet eenduidig zijn of blijven tijdens simulaties of animaties niet dienen voor te komen (schokkerig effect tijdens tekenen dient vermeden te worden).

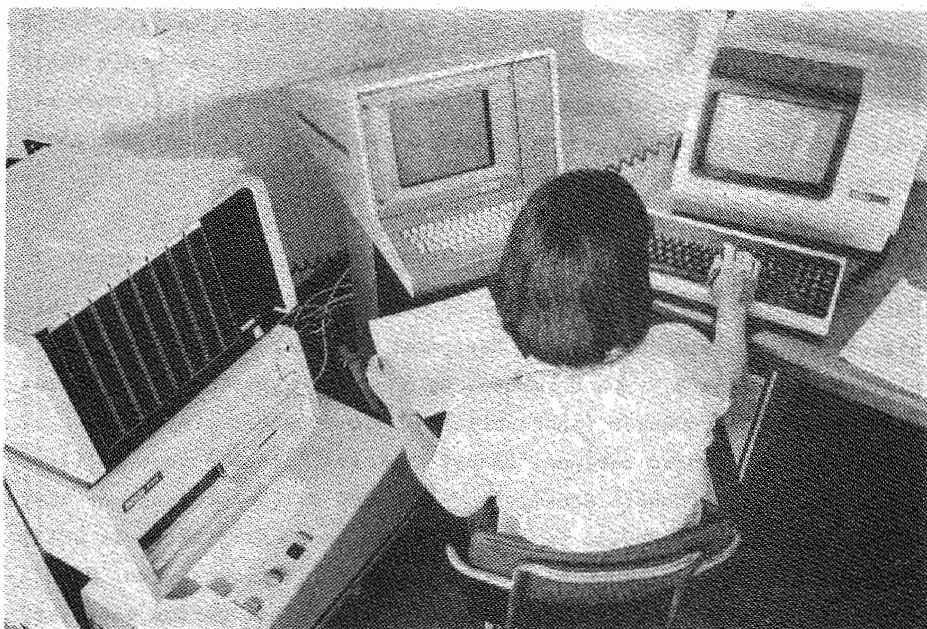
(Nievergelt, 1980; Faddegon et al., 1981 en Craenen, 1981).

### Werkomgeving

Tenslotte dient voordat wordt overgegaan naar een beschrijving van het eigenlijke RL-computersimulatiesysteem, bij de opsomming van alle methodische aspecten, enkele opmerkingen te worden gemaakt over de gekozen werkomgeving waarin de studenten bezig zijn met computersimulatie:

- het computersimulatiesysteem bevindt zich in een rustige ruimte waar verder geen activiteiten plaatsvinden;
- in deze "onderwijsruimte" bevinden zich de "floppy disks" met de programma's;
- er ligt een handleiding over het RL-computersimulatiesysteem speciaal t.b.v. de studenten;
- er liggen modelbeschrijvingen van alle modellen die in het RL-computersysteem zijn opgenomen;
- er liggen diverse casusbeschrijvingen ("werkpapieren") die de studenten kunnen gebruiken (voor enkele voorbeelden hiervan wordt verwezen naar de appendices);

- er zijn enkele naslagboeken in de onderwijsruimte aanwezig;
- in de eerste 10 à 15 minuten van een sessie is een begeleider aanwezig om studenten wegwijs te maken bij het gebruik van de computersimulatieprogramma's;
- er is een inhoudsdeskundige (c.q. vakdocent) beschikbaar die op het einde van een sessie in ongeveer een kwartier de casuïstiek nabesprekt met de studenten. De belangrijkste functie van de vakdocent bestaat vooral in het formuleren van relevante onderwerpen voor verdere studie.



### 2.3 Beschrijving van het RL-computersimulatiesysteem (RLCS-systeem)

Op grond van de in paragraaf 2.2 besproken methodische aspecten en argumenten is uiteindelijk het RL-computersimulatiesysteem tot stand gekomen. Het RL-computersimulatiesysteem zoals dat vanaf 1978 is ontwikkeld aan de Rijksuniversiteit Limburg is een simulatiesysteem waarmee feitelijk een laboratoriumsituatie wordt nagebootst. Resultaten van experimenten met een proefpersoon (gepresenteerd door wiskundige modellen) kunnen worden geregistreerd op een grafisch uitvoermedium. Het gehele tweeterminal simulatiesysteem is gerealiseerd op een minicomputer met enerzijds een standaard terminal voor de interactie met het programma en het doen van interventies aan het model en anderzijds een grafische beeldschermterminal voor het weergeven van de resultaten, zoals in paragraaf 2.2 is beargumenteerd. De programmatuur is in FORTRAN geschreven zoals bij het McMaster-systeem. Voor de beeldschermindeling en programmabediening is gekozen voor een door ons ontwikkeld cursor-

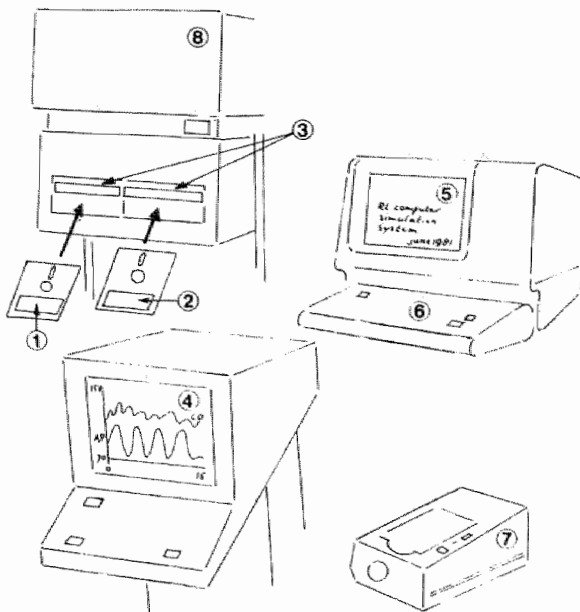


sturings annex beeldschermformulier-systeem met een speciaal voor de student ontwikkelde "help-optie". Het simulatieprogramma zelf heeft het modelgedeelte volledig gescheiden van de simulatieprogrammatuur zoals ook bij het SIM1/2(ASP)-systeem wordt gedaan. Voor de grafische uitvoer is een gangbaar grafisch systeem (Tektronix) gekozen met een grote beeld-resolutie en met een storage beeldschermstelsel. In de literatuur zijn veel voorbeelden van dergelijke twee-terminal systemen (met Tektronix) vermeld, o.a. door Coleman en Sparkes (Sparkes, 1979).

#### Hardware van het RL-computersimulatiesysteem

Het RL-computersimulatiesysteem is opgebouwd rondom een minicomputer uit de PDP 11 serie van Digital Equipment Corporation (in Nederland: Digital Equipment B.V. te Utrecht). De mini-computer, een MINC 11 met een PDP 11/03 processor (instructietijd: 10-20  $\mu$ sec; processor: 64byte) is uitgevoerd met een 'floppy disk unit' (RX02) voor 2 'floppy disks' (1 Mbyte; 'double density') en een DEC VT105 terminal met 'keyboard'. Als uitvoer medium is een grafische terminal (Tektronix 4012; storage) met een 'hardcopy unit' (Tektronix 4631) aangesloten. Deze grafische terminal kan ook als ('operator') terminal worden gebruikt i.p.v. de VT105 terminal, maar in de huidige opstelling, als grafisch uitvoer medium, wordt hij alleen voor uitvoer doeleinden gebruikt en is het toetsenbord buiten gebruik gesteld. De VT105 terminal wordt alleen voor alfanumerieke doeleinden gebruikt. De grafische mogelijkheden van deze VT105 terminal worden niet gebruikt, wel de cursor sturingsmogelijkheden. Hierdoor is de VT105 uitwisselbaar gebleven met de VT100 terminal. Het toetsenbord van de VT105 terminal staat los van het beeldscherm en heeft een toetsenborddeel voor cijfers en een normaal typemachine toetsenborddeel. De grafische Tektronix terminal is uitgerust met een storage beeldbuis, waarbij een punt als het eenmaal is geschreven op het scherm blijft staan zonder dat er een interne geheugenplaats nodig is om de informatie op te slaan.

De programma's en de files staan op één enkele floppy disk, de studentengegevens staan op een andere, aparte floppy disk. Het gehele simulatiesysteem kan direct op een ander computersysteem geïmplementeerd worden op enkele systeem-subroutines na zoals de interrupt subroutine, de I/O-subroutine t.b.v. de Tektronix en de cursorsturingssubroutines. Er is van het RL-computersimulatiesysteem een versie ontwikkeld voor een VAX 11/780. Dat is eveneens een twee-terminal-versie, echter met een VT100 terminal.



Figuur 2.2. : Het RL-computersimulationsysteem.

1. Schijf met computersimatieprogramma
2. Schijf met de studentengegevens in resultatenfiles
3. Floppy disk units
4. Grafische beeldschermterminal
5. Alfanumeriek beeldscherm
6. Toetsenbord
7. Hard copy unit
8. Computer

#### Software van het RL-computersimulationsysteem

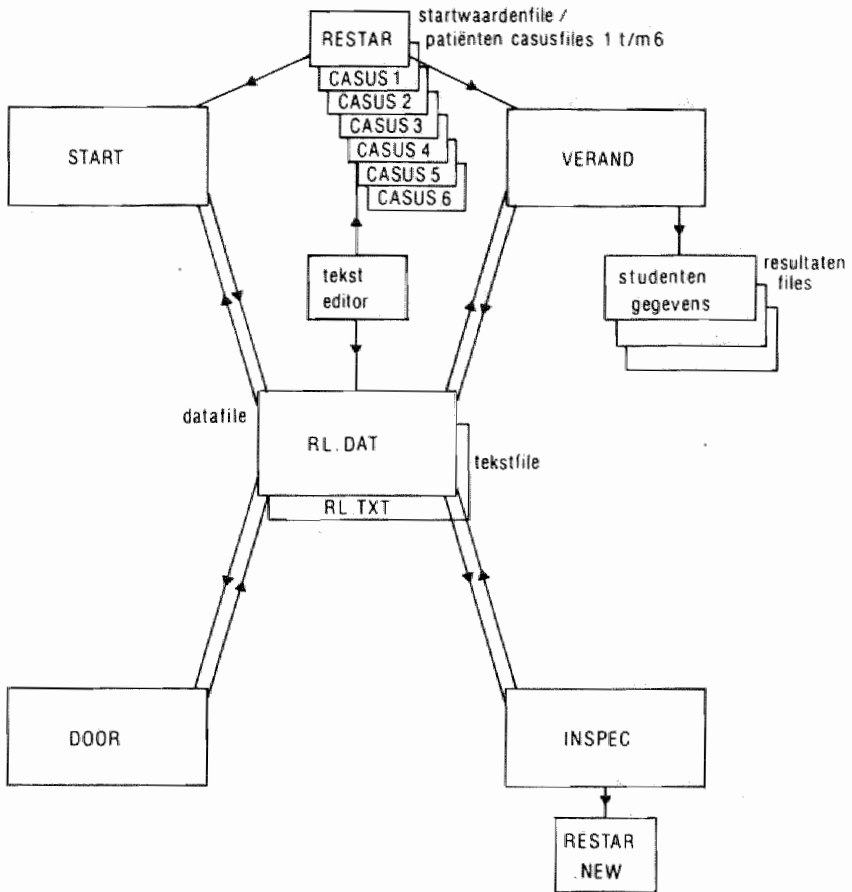
Het RL-computersimulationsysteem maakt gebruik van een pakket grafische subroutines, PLOT10, voor de Tektronix besturing. Het 'operating system', RT11 (VO3FB), is een 'single user', 'foreground/background' systeem. Het RL-computersimulationsysteem is gebaseerd op een speciaal door ons ontworpen en ontwikkeld, voor CAI en simulatie geschikt, pakket subroutines (MINLIB), een pakket cursorsturingsroutines (VT100) en enkele specifieke RT11 subroutines (voor o.a. 'interrupting', 'keyboard-locking', 'chaining', in- en uitvoerroutines t.b.v. Tektronix). Aan de orde zullen komen de functie die een programma in het systeem vervult, de programma indeling en de afzonderlijke data- en tekstfiles van het RL-computersimulationsysteem.

## Functie van afzonderlijke programma's in het systeem

Centraal in het programmasysteem is het keuzemoment dat na afloop van iedere bewerking optreedt (de "inhoudspagina" of "menukaart"). Op dit centrale punt in het programmasysteem kan worden gekozen voor een van de hoofdbewerkingen of voor een van de subbewerkingen (hier "modes" genoemd) (zie figuur 2.4).

Deze "modes" zijn onderverdeeld in 7 hoofdbewerkingen (1: 1,11,12 en 13; 2: 2 en 22; 3: 3,3.1,3.2,3.3 en 3.4; 4: 4,14 en 15; 5: 5; 6: 6 en tot slot: 0). Deze hoofdbewerkingen die de student op dat moment heeft zijn:

1. Het "veranderen" van een grootheid zoals modelconstanten (mode 11), schaalinstellingen (mode 12) of diverse programmagrootheden (mode 13) (dit wordt uitgevoerd door het programma VERAND).
2. Het "doorgaan" met de modelanalyse vanaf een tijdstip kleiner dan de ingestelde maximale rekentijd (mode 2) (programma DOOR) alswel vanaf het tijdstip dat de maximale rekentijd is bereikt (mode 22). In dit laatste geval worden er eerst op het grafische beeldscherm nieuwe kaders getekend (programma START) en doorgegaan met de modelanalyse (programma DOOR).
3. Het nauwkeurig "inspecteren" van grootheden zoals de 8 ingestelde variabelen die worden getekend (mode 3.1), alle modelconstanten (mode 3.2), diverse programmagrootheden (mode 3.3) en alle modelconstanten die t.o.v. hun normale waarde meer dan een bepaald percentage afwijken (mode 3.4) (programma INSPEC). Deze mode maakt het tegelijkertijd mogelijk datafiles aan te maken die gebruikt kunnen worden als casus. Daartoe kan door de docent een datafile (RESTAR.NEW) worden gemaakt en worden omgezet ('renamed') tot een casus-file.
4. Het "herstarten van een proefpersoon" met behoud van de schaal- en tijdsindeling (mode 14), het kiezen van een patiëntencasus met speciaal ingestelde tijdschaal en belangrijke variabelen (mode 15), of het opnieuw beginnen met het gehele programma waarbij alle model- en programmagrootheden weer op hun uitgangswaarden worden teruggezet (programma START). Dit laatste kan ook rechtstreeks met mode 5 gedaan worden.
5. Het hele computersimulatieprogramma opnieuw "starten" waarbij alle model- en programmagrootheden weer op hun uitgangswaarden worden teruggezet (mode 5) (programma START).



Figuur 2.3. : Relatieschema van de programmatuur van het RL-computer-simulatiesysteem met de 4 programma's START, DOOR, VERAND en INSPEC en de afzonderlijke files.

6. Het "corrigeren" van het gesimuleerde op het grafische beeldscherm vanaf de laatste onderbreking (mode 6). In dit geval wordt er na een onderbreking van de simulatie geen nieuwe datafile met simulatiedata aangemaakt. De aanwezige file wordt niet overgeschreven maar er wordt uitgegaan van de oude simulatiedata van het tijdstip van de laatste interruptie waardoor er in wezen een stap wordt teruggezet in de tijd en de student de mogelijkheid heeft alsnog iets anders te proberen. De situatie kan zich voordoen dat "de patiënt

is overleden" dan krijgt de student nog de gelegenheid "iets anders" te doen. Het programma komt dan automatisch in de mode 1 (iets veranderen) (programma VERAND).

7. Stoppen met het computersimulatieprogramma en computer uitzetten (mode 0).

Op het beeldscherm ziet de volledige inhoudspagina er als volgt uit:

U kunt kiezen uit:	1. Veranderen (van een grootheid) (algemeen)
	of direct: 11 in model
	of direct: 12 in grafiek
	of direct: 13 diversen
	2. Doorgaan (met modelanalyse)
	3. Inspecteren (van alle parameters)
	4. Herstarten (algemeen)
	of direct: 14 nieuwe patiënt
	of direct: 15 nieuwe casus
	5. Programma opnieuw starten
	6. Corrigeren (vanaf laatste onderbreking)
Maak Uw keuze <input type="checkbox"/>	0. Stoppen met het gehele programma

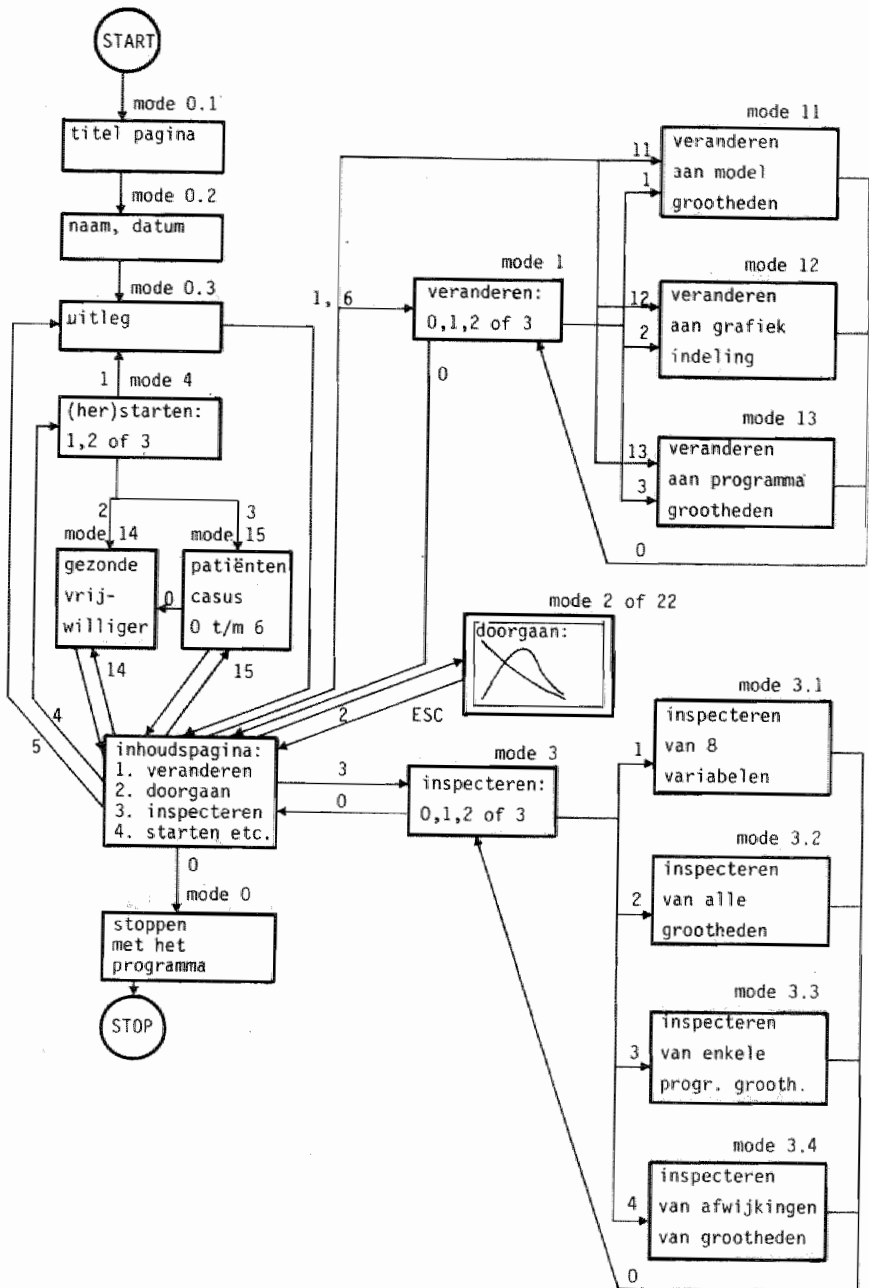
Zie figuur 2.4 voor de uitwerking die het maken van een keuze op deze plaats heeft.

#### Het programma START

Dit programma begint met de "titelpagina" (mode 0.1) van het computersimulatiemodel waarin wordt verteld wat voor soort model aan het simulatieprogramma ten grondslag ligt, wie de auteurs zijn, wie de oorspronkelijke ontwerpers zijn en welke universiteiten en instellingen bij het tot stand komen van het programma betrokken zijn geweest. Op de volgende pagina (mode 0.2) wordt de student duidelijk gemaakt hoe met het toetsenbord iets kan worden ingetypt, gewist en hoe uiteindelijk een commando wordt uitgevoerd. De student heeft een hele regel om een vrije tekst (b.v. naam en datum) in te vullen. De volgende pagina verklaart wat voor variabelen er op het scherm getekend zullen worden (mode 0.3) en dan komt het keuzemoment, de inhoudspagina, weer.

#### Het programma DOOR

Het programma leest de simulatiedata  $\bar{x}_n$  uit de datafile en berekent de nieuwe waarden  $\bar{x}_{n+1}$  waarbij  $t_{n+1} = t_n + \Delta t$  ( $\Delta t$  is integratiestapgrootte). Dit gaat door tot de maximaal ingestelde simulatietijd of de ingestelde looptijd is bereikt of tot de student de simulatie onderbreekt. Dan verschijnt de inhoudspagina op het beeldscherm en worden de simulatiedata in de datafile weggeschreven en worden de programma's START,



Figuur 2.4.: Vereenvoudigd blokschema van het RL-computersimulatiesysteem met 17 verschillende (sub)bewerkingen of "modes". De modes zijn: 0,1,2,3,4,5,6,11,12,13,14,15,22,3.1,3.2,3.3 en 3.4. Modes 0.1 en 0.2 worden niet als bewerking gezien; mode 6 is als het ware mode 1 en 0.3 kan worden beschouwd als mode 5.

INSPEC of VERAND aangeroepen. Alleen als de student kiest voor het "corrigeren" van zijn handeling worden er geen data weggeschreven. Het programma valt dan terug op de data van het laatste interruptiemoment.

### Het programma VERAND

Dit programma wordt aangeroepen als de student iets wil veranderen aan de simulatiedata. De datafile wordt gelezen; de verandering, die op 3 manieren kan worden uitgevoerd, wordt in de data aangebracht en weer in de datafile weggeschreven. Dit dit programmasysteem is gekozen voor een systeem van oproepen van een grootte door het intypen van een naam van maximaal 4 karakters. De modelparameters hebben in de FORTRAN notatiewijze een unieke naam van 1 tot 4 en ten hoogste 6 karakters (mnemonic code). Het eenvoudigste is deze mnemonic code in de modes 11 en 12 van dit programma te gebruiken. Alleen in mode 13 van dit programma wordt een programmagrootte niet veranderd door het intypen van een naam maar door het kiezen van een nummer. Als voorbeeld is hier de beeldscherm pagina (c.q. beeldscherm formulier) van mode 12 gegeven.

De aanwezige variabelen met hun maxima en hun minima zijn de volgende:

Grafiekno.	Naam	Nummer	Maximum	Minimum
1	E	21	30.00	-120.00
2	GK	51	45.00	- 5.00
3	GNA	52	45.00	- 5.00
4	ST	99	25.00	- 25.00
5				
6				
7				
8				

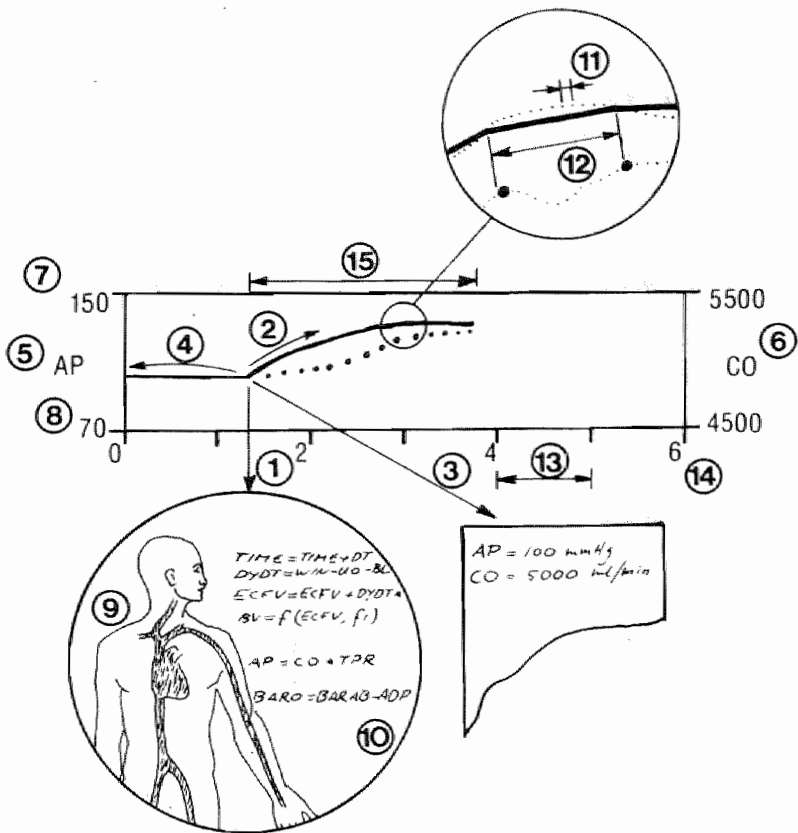
Kies het grafieknummer ☐

Kies uit:

- 0 niets veranderen
- 1 een nieuwe variabele
- 2 een nieuw maximum
- 3 een nieuw minimum
- 4 een nieuw minimum en maximum

Maak Uw keuze: ☐

... F O U T B O O D S C H A P P E N ...



Figuur 2.5.: Enkele begrippen bij de computersimulatieprogramma's.

1. Iets "veranderen" aan b.v. een modelparameter.
2. "Doorgaan" met de simulatie, het meten en registreren van variabelen.
3. "Inspecteren" van de waarden van modelgrootheden.
4. "Herstarten" van de simulatie of corrigeren.
5. Naam van de afgebeelde variabele, links, behoort bij de getrokken grafiek.
6. Naam van de afgebeelde variabele, rechts, behoort bij de gestippende grafiek.
7. Maximumwaarde die de variabele kan aannemen bij deze schaalindeling.
8. Minimumwaarde die de variabele kan aannemen bij deze schaalindeling.
9. De proefpersoon (conceptueel model...).
10. Het model in de FORTRAN notatievorm.
11. Integratiestapgrootte.
12. Grafische stapgrootte.
13. Assenstapgrootte.
14. Maximale simulatietijd
15. Instelbare looptijd van de simulatie.



De cursor wacht in een vakje, van één karakter breed, tot er een cijfer (1 t/m 8) wordt ingevuld van het grafieknummer waar iets moet veranderen en springt dan naar het onderste vakje van een karakter breed tot er een cijfer (0 t/m 5), naar keuze, wordt ingevuld. In het geval de student kiest voor het veranderen van een te registreren variabele typt hij de naam in op de plaats waar de cursor naar toe gesprongen is waarna het minimum en het maximum voor de y-as nog dient te worden ingevuld. Is dit klaar, dan dient de student 0 te typen om naar een andere pagina te kunnen gaan. Alle keuze momenten zijn eenduidig vastgelegd, elk niet bestaand commando wordt ingedeeld in categorieën en wordt d.m.v. een "foutboodschap" op de onderste paginaregel medegedeeld. Er zijn verscheidene typen foutboodschappen. Als de student niets meer wil veranderen verschijnt de inhoudspagina weer op het beeldscherm.

#### Het programma INSPECT

Dit programma wordt aangeroepen als de student nauwkeurig bepaalde variabelen wil meten en kunnen aflezen in meerdere decimalen achter de komma (er is gekozen voor de wetenschappelijke notatiewijze m.mE-n indien het getal kleiner is dan 0.000001). Hoewel in de grafieken de 8 variabelen door een goed gekozen schaalindeling goed zijn af te lezen is het belangrijk om op bepaalde momenten de exacte waarde van een variabele te weten. Dit gebeurt met mode 3.1. Naast deze maximaal 8 variabelen zoals die in de grafieken worden getekend wil de student ook waarden van andere modelvariabelen kunnen bepalen. Met mode 3.2 kan de student alle modelgrootheden aflezen op het scherm met naam en de waarde die deze heeft op het moment van de inspectie. Een derde inspectiemode (3.3) geeft een overzicht van vijf belangrijke programmagrootheden zoals de ingestelde tijden voor de maximale simulatietijd, de integratiegrootte, de grafische stapgrootte, de assenstapgrootte en de looptijd (zie voor de betekenis van deze tijden figuur 2.5). Ten slotte is er nog een inspectiemode (3.4) die de naam en de waarde op het scherm en een aanduiding als een waarde meer dan een bepaald in te stellen percentage van de normale waarde afwijkt.

## Functie van files in het systeem

### Datafile met simulatiedata (RL.DAT)

De files die in het simulatiesysteem voorkomen zijn ten eerste de datafile RL.DAT met de simulatiedata, waarbij onderscheid gemaakt dient te worden tussen modelgrootheden (zoals variabelen en constanten) en programmagrootheden (zoals schaalinstellingen en tijden). Deze file RL.DAT ('unformatted', 'direct access') fungeert als een communicatie-file tussen de programma's START, VERAND, DOOR en INSPEC.

### Tekstfile (RL.TEXT)

Alle programmateksten en modelafhankelijke teksten staan in de tekstfile RL.TXT. Deze file kan met een tekstverwerkend programma ('editor') worden samengesteld en gewijzigd. In deze file staat tekst van complete beeldschermpagina's of delen daarvan. Door de programma's START, DOOR, VERAND en INSPEC zijn deze teksten op recordnummer met de subroutine LEES op te roepen en op het beeldscherm te zetten. Deze file, met eenvoudig te veranderen teksten, maakt het lastige gebruik van tekst in een FORTRAN programma overbodig.

### Startwaardenfile (RESTAR.DAT)

Alle startwaarden van de modelvariabelen en modelconstanten staan met naam en een uniek (volgorde)nummer per record in de startwaardenfile RESTAR.DAT. Deze file is ook met een tekstverwerkend programma (editor) samen te stellen en te wijzigen. Hierbij dient wel het formaat van een record intact te blijven (volgordenummer: 3 cijfers; naam: 4 karakters; waarde: 17 digits). In deze file bevindt zich ook de informatie over de variabelen en de daarbij behorende schaalinstellingen, welke normaal op het grafische beeldscherm worden getekend (de 8 'default' variabelen).

### (Patiënten)casus files (CASUS1.DAT t/m CASUS6.DAT)

De casusfiles CASUS1.DAT t/m CASUS6.DAT zijn in opbouw identiek aan de startwaardenfile RESTAR.DAT, echter met dat verschil dat enkele modelconstanten afwijkende waarden hebben. In sommige gevallen heb-

ben de variabelen niet de waarden van een normale (proef)persoon, maar waarden die zijn bepaald uit (steady state) studies met opzettelijk aangebrachte verstoringen.

#### Resultatenfile (RESULT.TXT)

Elke mutatie die een student in een model aanbrengt tijdens het gebruik van een computersimulatieprogramma wordt geregistreerd in de resultatenfile RESULT.TXT. Deze file bevat informatie over de aangebrachte interventies, de datum en de naam van de student.

## Referenties en literatuur bij hoofdstuk 1 en 2

1)

- |  | Code |
|--|------|
| Abrahamson, S., P. Wallace;<br>Using computer-controlled interactive manikins in medical education.<br>Medical Teacher <u>2</u> , 25 (1980).   | (Sa) |
| Ahl, D.H.;<br>Computers in language arts. Computers in Education, (O. Lecarne and<br>R. Lewis, eds.), North Holland Publ. Co. (1975).  | (Cb) |
| Ahmed, K., D. Ingram, C.J. Dickinson;<br>Software for educational computing. M.T.P. Press Limited, Lancaster,<br>England (1980).   | (Ca) |
| Alpert, D., D.L. Bitzer;<br>Advances in computer-based education. Science <u>167</u> , 1582 (1970).  | (Ca) |
| Ariew, R.;<br>A diagnostic test for students entering a computer-assisted learning<br>curriculum in French. Comp.& Educ. <u>3</u> , 331 (1979).  | (Cb) |
| Barker, P.;<br>The computer as an audio-visual resource. Comp.& Educ. <u>3</u> , 23 (1979).  | (Cb) |
| Beech, G.;<br>Numerical and graphical simulations of chemical processes. Comp. &<br>Educ. <u>2</u> , 9 (1978).   | (Sm) |
| Beek, J.H.G.M. van, M. Woerlee;<br>Een vernieuwing van A.C. Guyton's model van de bloeddrukregulatie.<br>((Een nieuw autoregulatiesysteem en een plan tot inbouwen van tempe-<br>ratuurinvloeden). Vakgroep Theoretische Biologie, Rijksuniversiteit<br>Utrecht, Utrecht (1978). | (Sm) |
| Bergen, S.S. Jr.;<br>The computer as a tool in medical instruction. J.Med.Soc. <u>70</u> , 327<br>(1973).  | (Sm) |
| Bekey, G.A.;<br>Models and reality: some reflections on the art and science of simu-<br>lation. Simulation <u>29</u> , 161 (1977).   | (M)  |
| Benham, R.D., G.R. Taylor;<br>Interactive simulation language for hybrid computers. Simulation <u>28</u> ,<br>49 (1977).   | (St) |
| Bitzer, M.D., D.L. Bitzer;<br>Teaching nursing by computer: An evaluative study. Comp. Biol.Med.<br><u>3</u> , 187 (1973).   | (Ca) |
| Bloch, R., D. Ingram, G.D. Sweeney, K. Ahmed, C.J. Dickinson;<br>MACDOPE: A simulation of drug disposition in the human body. Mathema-<br>tical Considerations. J.Theor.Biol. <u>86</u> , 211 (1980).  | (Sm) |
| Boersma, S.K.T., T. Hoenderkamp;<br>Simulatie: een moderne methode van onderzoek. Uitg. Academic Service.<br>Den Haag (1981).  | (M)  |
| Bouley, J.B.H. de, J.A.M. Howe;<br>Logo building blocks. Student teachers using computer-based mathematics<br>apparates. Comp.& Educ. <u>6</u> , 93 (1981).  | (O)  |
| Bramer, M.;<br>Using computers in distance education: The first ten years of the<br>British Open University. Comp.& Educ. <u>4</u> , 293 (1980).   | (Ca) |
| Brigham, C.R., M. Kamp;<br>Introduction to special issue on Computer-Assisted Instruction in the<br>Health Sciences. Comput.Biol.Med. <u>3</u> , 183 (1973).   | (Ca) |
| Bronson, R.;<br>Teaching simulation in industrial and academic setting. Simulation<br><u>30</u> , 203 (1978).  | (Sa) |

- Bryant, T., J.E. Smith; (Ca)  
A teaching exercise for the identification of bacterial using an interactive computer program. *J.Biol.Educ.* 13, 58 (1979).
- CAL 77; (Ca)  
Symposium on Computer Assisted Learning. Delegate information and abstracts, University of Surrey, Guildford, Surrey (1977). (Secretary: K.R. Knight).
- CAL 79; (Ca)  
Symposium on Computer Assisted Learning. Delegate information and abstracts, University of Exeter, Exeter U.K. (1979). Secretary: J.J. Matthews).
- CAL 81; (Ca)  
Symposium on Computer Assisted Learning. Delegate information and abstracts. University of Leeds, Leeds U.K. (1981). (Secretary: J.R. Hartley).
- CAL 81; (Ca)  
Computer Assisted Learning. Selected papers from the CAL 81 Symposium. Pergamon Press Ltd. Oxford. ook in: *Comp.& Educ.* 6 (1981).
- Camstra, B.; (Ca)  
Project plan, 2e deel. Plato proefproject Amsterdam. Uitgave COWO Centrum voor Onderzoek van Wetenschappelijk Onderwijs. Universiteit van Amsterdam, interne uitgave (1978a).
- Camstra, B.; (Ca)  
Niet wie maar wat is Plato? Onderzoek van Onderwijs 7, 13 (1978b).
- Camstra, B., C. Schagen, J.J. Hox; (Ca)  
Leren met de Computer. Voortgangsverslag no. 3, COWO, Universiteit van Amsterdam, interne uitgave (1978).
- Camstra, B., T. van Dijk, W. v.d. Avoird; (Ca)  
Leren met de Computer, Eindrapport van het Plato-proefproject, COWO, Universiteit van Amsterdam, interne uitgave (1979).
- Camstra, B.; (Ca)  
Leren en onderwijzen met de computer. Stenfert Kroese B.V., Leiden (1980).
- Carson, R.E., C. Cobelli, L. Finkelstein; (Sm)  
Modeling and identification of metabolic systems. *Amer.J.Physiol.* 240, R120 (1981).
- Cassano, W.F.; (Sm)  
A biochemical simulation system. *Comp.Biomed.Res.* 10, 383 (1977).
- Coleman, T.G.; (M)  
The concept of gain in biological system. Dept. of Physiology and Biophysics, Univ. of Mississippi, Jackson, internal paper (1977a).
- Coleman, T.G., C. Hillary, H.C. Mesick, R.L. Darby; (M)  
Numerical integration. A method for improving solution stability in models of the circulation. *Ann.Biomed.Eng.* 5, 322 (1977).
- Coleman, T.G.; (M)  
Simulation of biological systems. Dept. of Physiology and Biophysics, Univ. of Mississippi, Jackson, internal paper (1977b).
- Coleman, T.G. (ed.); (M)  
Computer simulation of physiological systems: a review. *Simulation* 46,ii (1978).
- Coleman, T.G., H.C. Mesick; (M)  
Twenty (mostly physiological) problems that can be solved using a computer and basic programming language. Dept. of Physiology and Biophysics, Univ. of Mississippi, Jackson, internal paper (1978).
- Coleman, T.G., R. Darby; (M)  
SIM2, fortran programs for simulation of continuous systems. Dept. of Physiology and Biophysics, Univ. of Mississippi, Jackson, internal paper (1979). (idem SIM1: 1979b).

- Coleman, T.G., G.G. Jaros; (M)  
User manual, SIM2, fortran programs for simulation of continuous systems. Dept. of Physiology and Biophysics. Univ. of Mississippi, Jackson, internal paper (1979). (idem SIM1: 1979d).
- Craenen, G.; (O)  
Over responsetijden: niet afwachten maar juist vooruit zien. Computable 10 juli 1981.
- Crombach, H.F.M., T.M. Chang, K.D.J.M. van der Drift, J.M. Moonen; (O)  
Onderwijsmiddelen van de Open Universiteit: functies en kosten. Advies aan de Commissie Voorbereiding Open Universiteit door het bureau Onderzoek van Onderwijs van de RUL, Leiden (1979).
- Demaid, A., P.G. Butcher, J. Verrier; (Cb)  
Understanding phase diagrams - an example of the integration of interactive graphics into a CAL authoring system. Comp. & Educ. 6, 133 (1981).
- Diana, I.P.F. de, T.J.H.M. Eggen, R. Steen; (Ca)  
Computerfaciliteiten voor toegepaste onderwijskunde; achtergronden en specificatie. Afdeling der Toegepaste Onderwijskunde; Technische Hogeschool Twente, Enschede (intern rapport) (1981).
- Diana, I.P.F. de, L.R.C. de Zwart; (Ca)  
Computer ondersteund onderwijs. Vooruitzichten op toepassingen in het wetenschappelijk onderwijs. Onderwijskundig Centrum Bulletin, T.H. Twente (1982).
- Dickinson, C.J., D. Ingram, K. Ahmed; (Sm)  
A review of educational applications of a series of four models of circulation, respiration, body fluids and electrolytes and drug absorption and distribution. In: Lecture Notes in Medical Informatics (Eds. B. Barber, F. Gremy, K. Uberla, G. Wagner). Springer Verlag, Berlin, 471 (1979).
- Dickinson, C.J., D. Ingram, K. Ahmed; (Sm)  
Introduction guide to the MAC family of physiological models and to the Barts/McMaster Medical education software. Medical College St. Bartholomeus Hospital, London, England, internal paper (1981).
- Dirkzwager, A., J.J. Beishuizen, G.F. Bernarty, E.J. Kok, L. de Leeuw, (Ca)  
D.C. Ottevangers, F. Pijpers-Drenth, G.C. v.d. Veer;  
Computers en onderwijs: de tweede IFIP wereldconferentie. Informatie 18, 69 (1976).
- Dijk, T.A.M., W. v.d. Avoird; (Ca)  
Learning with a computer: Some preliminary results of the PLATO project at the university of Amsterdam. Paper presented at CAL 79 Conference, Exeter (1979).
- Drift, K.D.J.M. van der; (Ca)  
De computer in het onderwijs: Veel geprezen maar zelden geprijsd. Bureau Onderzoek van Onderwijs, RUL, Leiden (1978) (ongepubliceerd).
- Drift, K. van der, W.F. Langerak, J.M. Moonen, P. Vos; (Ca)  
Eindrapport van het proefproject computergestuurd onderwijs. Bureau Onderzoek van Onderwijs, RUL, Leiden (1980).
- Driscoll, J.; (Cb)  
A study of an application of computer aided learning to business simulation. Comp. & Educ. 6, 127 (1981).
- Elmqvist, H.; (M)  
Manipulation of continuous models based on equations to assignment statements. Dept. of Autonomic Control; Lund Institute of Techn., Lund, Zweden (1979).
- Every, I.M.; (Cb)  
Graphics and animations in teaching dialogues. Paper prepared for CAL 81 (1981).

- Faddegon, J., P. Maathuis, A. Vrans; (O)  
Aanbevelingen van het ontwerp van mens-machine dialogen. Informatie  
7/8, 422 (1981).
- Farveau, R.R.; (Sa)  
Computer graphics in simulation. Simulation 32, 34 (1979).
- Fintz, J., K. Glänzer, H.E. Renschler, G. Voss; (Ca)  
Computer-Unterstützer-Unterricht in der medizinischen Ausbildung.  
Reisebericht, Institut für Didaktik der Medizin der Universität  
Bonn, Bonn (1976).
- Fox, J., N. Rushby; (Ca)  
Guidelines for developing educational computer programs. Comp. &  
Educ. 3, 35 (1979).
- Friedman, R.B.; (Sa)  
A computer program for simulating the patient-physician encounter.  
J.Med.Educ. 48, 92 (1973).
- Gann, D.S., G.J. Cryer, J.D. Schoeffler; (Sm)  
Finite level models of biological systems. Ann.Biomed.Eng. 1, 385  
(1973).
- Garbutt, K., P.J. Murphy, A. Vardy; (Cb)  
A cal-based undergraduate genetics course. Comp. & Educ. 3, 353  
(1979).
- Garfinkel, D., C.B. Marbach, N.Z. Shapiro; (M)  
Stiff differential equations. Ann.Rev.Biophys.Bioeng. 6, 525 (1977).
- Garfinkel, D.; (M)  
Applicability of structured programming to medical computing. Comput.  
Biomed.Res. 11, 1 (1978).
- Gastkemper, F.H.D., M.D. Leiblum, A.T.M. Horsten, K.G. Derks; (Ca)  
Projectverslag CAI, achtergrond, ervaringen, voorstel, ontwikkelingen.  
Instituut voor Onderzoek van het Wetenschappelijk Onderwijs, Katholieke  
Universiteit van Nijmegen, Nijmegen (1977).
- Gastkemper, F.H.D., E.J.W.M. van Hees, C.A.P.G. van der Mast (redactie); (Ca)  
Voorzieningen voor computerondersteuning van het tertiair onderwijs.  
Vereniging voor Onderwijs en Computer, Tilburg (1979).
- Gastkemper, F.H.D. (redactie); (Ca)  
Computer Assisted Instruction (CAI) en video langspeelplaat (VLP);  
Symposium verslag; VOC-publicatiereeks (81/02), Vereniging voor  
Onderwijs en Computer, Utrecht (1981).
- Guyton, A.C., T.G. Coleman, H.J. Granger; (Sm)  
Circulation: overall regulation. Ann.Rev.Physiol. 34, 13 (1972).
- Harless, W.G., C.G. Drennon, J.J. Marxer, J.A. Root, G.E. Miller; (Sa)  
CASE: A computer-aided simulation of the clinical encounter. J.Med.  
Educ. 46, 443 (1971).
- Hawkins, C.A.; (Ca)  
The performance and the promise of evaluation in computer based  
learning. Comp. & Educ. 3, 273 (1979).
- Hebenstreit, J.; (Ca)  
Micro-computers in secondary education. In: Microcomputers in  
secondary education (Eds. E.D. Tagg), 3e IFIP Working Conf. on  
microcomputers in secondary education. North Holland Publ. Comp.  
Amsterdam (1980).
- Hees, E.J.W.M. van; (Ca)  
Voorzieningen voor CAI. Intermediair 16, no.25 (1980a).
- Hees, E.J.W.M. van; (Ca)  
De computer als onderwijsmiddel. Intermediair 16, no.27 (1980b).
- Hees, E.J.W.M. van; (Ca)  
Computerondersteuning in totaalbeeld. Intermediair 16, no.27 (1980c).

- Hees, E.W.J.M. van; (Ca)  
Computer Managed Instruction (CMI): een breder perspectief en een implementatie. 1. Informatie 23, 24 (1981); 2. Informatie 23, 86 (1981).
- Hees, E.J.W.M. van; (Ca)  
EDUSERVICE-A computer assisted evaluation system. Comp. & Educ. 6, 311 (1982).
- Helsgaun, K.; (St)  
Disco: a SIMULA-based continuous combined and discrete simulation. Simulation 35, 1 (1980).
- Hinton, T.; (M)  
Computer assisted learning in physics. Comp. & Educ. 2, 71 (1978).
- Hoffer, E.P.; (Sm)  
Experience with the use of computer simulation models in medical education. Comput.Biol.Med. 3, 269 (1973).
- Hoffman, K.I., S. Abrahamson; (Sa)  
The cost effectiveness of SIM-ONE. J.Med.Educ. 50, 1127 (1975).
- Hooper, R.; (Ca)  
Computers in science teaching - an introduction. Comp. & Educ. 2, 1 (1978).
- Hul, F. van 't; (Ca)  
Computergebruik in het onderwijs. In: Vroeijenstijn, A. en Woerden W. van (redaktie). Congresboek 3e National Congres: Onderzoek van Wetenschappelijk Onderwijs (I). Delftse Univ. Pers, Delft (1976).
- Hijden, P. van der; (Sa)  
The method of interactive simulation. Proceedings of UKSC Conference on Computer Simulation, Chester, U.K. (1978).
- Iberall, A.S.; (M)  
On nature man, and society: A basis for scientific modelling. Ann. Biomed.Eng. 3, 344 (1975).
- Index to Computer Based Learning (Ed. C. Wang); (Ca)  
Instructional Media Laboratory, University of Wisconsin Milwaukee (microfiche) (1978).
- Ingram, D., C.J. Dickinson, K. Ahmed; (Sm)  
The design of Software for Computer-Assisted instruction, interview and assessment. In: Lecture Notes in Medical Informatics (eds. B. Barber, F. Gremy, K. Überla, G. Wagner). Springer-Verlag, Berlin, 51 (1979).
- Jennrich, R.I., M.L. Ralston; (M)  
Fitting nonlinear models to data. Ann.Rev.Bioeng. 8, 195 (1979).
- Johnson, D.C., G.O. Barnett;  
MEDINFO - A medical information system. Comput.Progr.Biomed. 7, 191 (1977).
- Kane, D., B. Sherwood; (Cb)  
A computer based course in classical mechanics. Comp. & Educ. 4, 15 (1980).
- Katz, F.M., T. Fülöp (Eds.); (O)  
Personnel for health care: case stories of educational programmes. Public Health Paper 70 (I), World Health Organization, Geneva (1978-1980).
- Kerbosch, J.A.G.M., R.W. Sierenberg; (M)  
Discrete simulatie met behulp van ALGOL, FORTRAN, PL/1 uitgeverij Samson, Alphen aan de Rijn (1973).
- Klabbers, J.H.C., P.P. van de Hijden, K. Hoefnagels, G.J. Truin; (M)  
Development of an interactive simulation/game: a case study of the development of DENTIST (DENTAL health care interactive simulation tool). Proceedings of the 10th ISAGA conference; augustus 1979, Leeuwarden, (Eds. K. Bruin et al.) Rijksuniversiteit Groningen, Groningen (1979).



- Koolma, A.; (Ca)  
Toepassings interactief instructie systeem (IIS) in het informatica onderwijs. *Informatie* 22, 772 (1980).
- Lal, S., A.W. Wood; (Cb)  
Computer-assisted learning in the teaching of physiology. *J. Physiol.* 270, 11P (1977).
- Laurillard, D.; (Ca)  
Evaluation of student learning in CAL. *Comp. & Educ.* 2, 259 (1978).
- Lázár, G.; (Ca)  
Trends of education in computer techniques. *Comp. & Educ.* 3, 127 (1979).
- Lecarne, O., R. Lewis (Eds.). (Ca)  
Computers in education. Proceedings of the IFIP 2nd World Conference. North Holland Publ. Comp., Amsterdam (1975).
- Leiblum, M.D.; (Ca)  
Screening and scheming for CAL. *Comp. & Educ.* 3, 313 (1979).
- Lewis, R., E.D. Tagg (Eds.); (Ca)  
Working Conference Van IFIP TC3 Education in Rochampton, England, september 1979, North Holland Publ. Comp., Amsterdam (1979).
- Lewis, R., J. Harris; (Ca)  
Physics education with or without computers. *Comp. & Educ.* 4, 11 (1980).
- Mackey, M.C., L. Glass; (M)  
Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science* 197, 287 (1977).
- Madsen, B.W., R.C. Bell; (Cb)  
The development of a computer assisted instruction and assessment system in pharmacology. *Medical Education* 11, 13 (1977).
- Marrow, F., R. Hooper, K. Knight; (Ca)  
Computer assisted training programme. Working Document 1; Mills & Allen Communications Ltd., London (internal paper) (1979).
- Mast, C.A.P.G. van der; (Ca)  
Leren per computer. *Intermediair* 14, no. 28 (1978)
- Mast, C. v.d. (Ed.); (Ca)  
Onderwijs en microcomputers, VOC-publicatiereeks (80/02), Vereniging voor Onderwijs en Computer, Utrecht (1980).
- McKenzie, J.; (Sa)  
Interactive computer graphics for undergraduate science teaching. *Comp. & Educ.* 2, 25 (1978).
- McKenzie, J., L. Elton, R. Lewis (Eds.); (Sa)  
Interactive computer graphics in science teaching. Ellis Horwood Limited, Chichester, Sussex, England (1978).
- Meerman, J.W.; (St)  
THTSIM, software for the simulation of continuous dynamic system on small and very small computer systems. Paper presented at the simulation 1980 conference; Interlaken-Schweiz (1980).
- Meijer, D.K.F., P.G. Ruifrok; (Sm)  
Curvefitting en -simulatie in de farmacokinetiek. *MacDope en andere computerprogramma's*. *Pharmaceutisch Weekblad* 117, 625 (1982).
- Merrill, M.D.; (Ca)  
Learner control in computer based learning. *Comp. & Educ.* 4, 77 (1980).
- Min, F.B.M., K.H. Ephraïm; (Ca)  
Computer assisted instruction voor het leren overzien van de anamnese. Proceedings Medisch Informatica Congres '79, Antwerpen (J.L. Willems, redactie) (1979).
- Min, F.B.M., H.A.J. Struyker Boudier; (Sm)  
Computer simulation in problem oriented medical learning. Proceedings; International Simulation and Gaming Association Conference, Leeuwarden, II, 186 (Ed. K. Bruin) (1979).

- Mitchell, P.D.; (Ca)  
Can CAL link the theory and practice of instruction. *Comp. & Educ.* 3, 295 (1979).
- Moonen, J.; (O)  
Organisatie van statistiekonderwijs in het eerste jaar van de psychologie-opleiding. *Congresboek, 3e Nationaal Congres: Onderzoek van Wetenschappelijk Onderwijs, Delft (I en II) (Red. A. Vroeijenstien en W. van Woerden) (1976).*
- Moonen, J.; (Ca)  
Computergestuurd onderwijs; mogelijkheden en beperkingen. *Rapport sub-fac. Psychologie, Rijksuniversiteit Leiden (1979).*
- Moonen, J. (Redactie); (Ca)  
Computergestuurd Onderwijs in het tertiaire onderwijs. *VOC-publicatiereeks (80/04), Vereniging van Onderwijs en Computer, Utrecht (1981).*
- Morel, L.; (Sa)  
Some experiments of using CAL in secondary education. Paper presented at CAL 79 conference, Exeter, U.K. (1979).
- Neale, S.G.; (Cb)  
The development and use of a mapping package for sixth form geography students. *Comp. & Educ.* 3, 367 (1979).
- Neufeld, V.R., H.S. Barrows; (O)  
The McMaster Philosophy: An approach to medical education. *J.Med.Educ.* 49, 1040 (1974).
- Nievergelt, J.; (Ca)  
A pragmatic introduction to courseware design. *Computer* 13, 7 (1980).
- Oomen, P.M.F., M. Woerlee; (Sm)  
Een systeem-theoretische analyse van de bloeddrukregeling bij de mens. *Ned. Inst. voor Preventieve Geneeskunde/TNO, Leiden (juni 1975).*
- Ören, T.I.; (St)  
Software for simulation of combined continuous and discrete systems: a state-of-the-art-review. *Simulation* 28, 33 (1977).
- Paden, D.W., M.D. Barr; (Cb)  
Computer-assisted instruction in an elementary college economics course. *Comp. & Educ.* 4, 259 (1980).
- Palm, G.; (M)  
On representation and approximation of nonlinear systems. *Biol. Cybernetics* 31, 119 (1978).
- Papert, S.; (O)  
Mindstorms: Children, computers and powerfull ideas. Basic Books, Inc., Publishers, New York (1980).
- Partridge, L.D.; (Sm)  
Simulation in biomedical teaching. *I.E.E.E.-T.B.E.* , 78 (1972).
- Pearson, P.; (Sa)  
A case study of the computational physics teaching laboratory. *CPTL project. Council for educational technology for the United Kingdom (niet gepubliceerd) (1977).*
- Pinxteren, H., E. Hoenkamp, J. Ringelberg, H. Sipman; (O)  
Het LOGO-project Nijmegen, achtergronden en uitgangspunten. *Vakgroep Sociale Psychologie, Kath. Universiteit Nijmegen, Intern rapport, Nijmegen (1982).*
- Plant, R.E.; (M)  
The efficient numerical solution of biological simulation problems. *Comput.Progr.Biomed.* 10, 1 (1979).
- Pratt, F.L., O.E. Pratt; (Sm)  
A new method for running computer models of physiological systems. *J.Physiol.* 281, 5P (1978).

- Rahenlow, H.F.; (Cb)  
Business and industrial applications of computer-based training. Paper presented at CAL 79, Exeter, U.K. (1979).
- Randall, J.E.; (M)  
Microcomputers and physiological simulation. Addison-Wesley Publishing Company, Massachusetts (1980).
- Roman, G.C., D. Garfinkel; (St)  
BLOSSIM - A structural machine - Independent biological simulation language. *Comput.Biomed.Res.* 11, 3 (1978).
- Ruigt, G.S.F., M. Woerlee; (Sm)  
Een model van de regeling en de dynamica van de vochtopname bij de mens. Aanpassing van de vochtbalansregeling van een computermodel van de bloedcirculatie. *Mathematische Biologie*, Rijksuniversiteit Utrecht, Utrecht, (bijvakverslag) (1978).
- Rushby, N.J.; (Ca)  
Finding out about CBL. *Computers in Schools* 2, 10 (1980a).
- Rushby, N.J.; (Ca)  
The Cedar project. CEDAR project, Imperial College, London (1980b).
- Rushby, N.J.; (Ca)  
Getting started with computing based learning. *Visual Education* 8, 8 (1980c).
- Rushby, N.J.; (Ca)  
FOCI for computer based learning in the United Kingdom. CEDAR project, Imperial College, London (1980d).
- Sagawa, K.; (M)  
Concerning "gain". *J.Am.Physiol.* 234, H117 (1978).
- Saunders, L., D. Ingram, C.J. Dickinson, M. Sherriff; (Sm)  
A comprehensive computer simulation of drug metabolism and kinetics. *Comp. & Educ.* 6, 243 (1982).
- Schmidt, H.G., P.A.J. Bouhuys; (O)  
Het tutorensysteem. Capaciteitsgroep Onderwijsontwikkeling en Onderwijsresearch, RL, Maastricht (2e druk) (1977).
- Schmidt, H.G.; (O)  
Probleem georiënteerd onderwijs: leren aan de hand van problemen. *Metamedica* 57, 4 (1978).
- Schmidt, H.G., P.A.J. Bouhuys; (O)  
Onderwijs in taakgerichte groepen. *Het Spectrum B.V.*, Utrecht (1980).
- Schmidt, H.G.; (O)  
Problem-based learning: Rationale and description; Onderzoek van onderwijs, 13, (Red. J.J. Beliën et al.), Capaciteitsgroep Onderwijsontwikkeling en Onderwijsresearch, RL, Maastricht (1982a).
- Schmidt, H.G. (Red.); (O)  
Probleem-gestuurd onderwijs. Bijdrage tot de Onderwijsresearchdagen 1981; Stichting voor Onderzoek van het Onderwijs; SVO-reeks; Flevo-druk, Harlingen B.V. (1982b).
- Schneider, B., U Ranft (Eds.); (M)  
Simulationsmethoden in der Medizin und Biologie. Workshop, Hannover 1977. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (1978).
- Smith, I.C.H.; (Sa)  
The PET 200 and CAL: its use in the physiology laboratory. *Comp. & Educ.* 3, 361 (1979).
- Starkweather, J.A.; (Ca)  
Computest: A computer language for individual testing, instruction, and interviews. *Physiological Reports* 17, 227 (1965).
- Struyker Boudier, H.A.J., F.B.M. Min; (Sm)  
Computer simulation of the cardiovascular system: a research tool for study of the pathogenesis and therapy of high blood pressure. *Proceedings: Intern. Simulation and Gaming Ass. Conf. Leeuwarden I*, 321-338 (ed. K. Bruin) (augustus 1979).

- Sparkes, C.A.; (Sa)  
A CAL package case study: from idea to package. Paper presented at CAL 1979 conference, Exeter (1979).
- Sundaram, K., S. Srinivasan; (Ca)  
Computer simulated modelling of biomolecular systems. Computer Programs in Biomedicine 10, 29 (1979).
- Tagg, E.D.; (Ca)  
Microcomputers in secondary education. IFIP TC3 Working Conference on microcomputers in secondary education. North-Holland Publ. Comp. Amsterdam (1980).
- Tagg, E.D., R. Lewis (Eds.); (Ca)  
Computers in Education. 3rd World Conference on computer education (WCCE 81), North Holland Publ. Comp., Amsterdam (1981).
- Tavernini, L.; (M)  
The automatic sequencing of block-operators in the digital simulation of analog and analog hybrid computers; I.E.E.E.-T.E.C. , 963 (1965).
- Teach, R.L., E.H. Shortlife; (Ca)  
An analysis of physician attitudes regarding computer-based clinical consultation systems. Comput.Biomed.Res. 14, 542 (1981).
- Teleac; (M)  
Wiskundige modellen; cursusboek behorende bij de Teleac cursus Wiskundige Modellen; Stichting Teleac, Utrecht (1981) (J.v.d.Boogert, coördinator).
- Tennyson, R.D.; (Ca)  
II. Applications of computers in education. Physiologist 16, 600 (1973).
- Thies, R.E.; (Cb)  
An experiment comparing computer-assisted instruction with lecture presentation in physiology. J.Med.Educ. 44, 1156 (1969).
- Tidball, C.S.; (Ca)  
Operating systems and computer languages for educational applications. Physiologist 16, 617 (1973).
- Tiddens, H.A., Willighagen, R.G.J., Wijnen, W.H.F.W.; (O)  
Medisch onderwijs in ontwikkeling, studiejaar 1974-1975. MFM; Medisch Contact 30, 1077 (1975).
- Timmermans, A., E. van Hees; (Ca)  
Computer Ondersteund Onderwijs (COO) in Nederland 1980/1981. Onderwijs Research Centrum, Katholieke Hogeschool Tilburg, Tilburg (1981) (niet gepubliceerd).
- Tromp, H.W.; (Cb)  
Political attitudes and political behaviour in international crisis - a simulation study of discision. Proceedings ISACA conference (1979), Leeuwarden (Ed. K. Bruin et al.).
- Trzebiatowski, G.L., I.G. Ferguson; (Ca)  
Computer technology in medical education. Med.Progr.Technol. 178, 186 (1973).
- Verveen, A.A.; (M)  
Modelbegrip in de wetenschap. Intermediair, 7 juli 1972.
- Verveen, A.A.; (M)  
Wanneer oscilleert een regelsysteem en wanneer niet? Voordracht Oscillatiedag, sectie bioregulaties. Ned.Ver.voor Theoretische Biologie (sept.1980). (niet gepubliceerd).
- Weidenhammer, J., W. Hofmeister, U. Kremer; (Ca)  
Computerunterstützung der medizinischen Ausbildung. Literaturauswertung, Int.für Didaktik der Medizin der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn (1976).

- Wijnen, W.H.F.W.; (O)  
Evaluatie van een medische opleiding. Uit: Onderwijskundige Studies, Aspecten van Leerplanevaluatie (Red. P. Weerda), Malmberg B.V., Den Bosch (1981).
- Witte, P.C.F., de (O)  
A software package for computer managed instruction. Comp.& Educ. 4, 325 (1979).
- Worster, H., J.F. Lewis; (Ca)  
Distribution of computer assisted instrumental materials in biomedicine through the Lister Hill Center Experimental Network. Comput.Biol. Med. 3, 319 (1973).
- Yamamoto, W.S., E.S. Walton; (M)  
On the evolution of the physiological model. Ann. Reviews Biophys. Bioeng. 4, 81 (1975),
- Yates, F.E.; (M)  
Comparative physiology: compared to what? Am.J.Physiol. 6, R1 (1979).
- Yates, F.E.; (M)  
Good manners in good modelling: mathematical models and computer simulation of physiological systems. Am.Physiol.Soc. 3, 159 (1978).
- Zeigler, B.P.; (M)  
Theory of modelling and simulation. John Willey & Sons Inc., New York (1976),

#### 1) Categorieën:

- Ca CAI algemeen
- Cb CAI op één bijzonder vakgebied
- M Modelvorming en modelvormingtheorie
- Sa Simulatie algemeen
- Sm Simulatie en biomedische modellen
- St Simulatietalen en systemen
- O Onderwijs

## HOOFDSTUK 3

### Computersimulatieprogramma AORTA

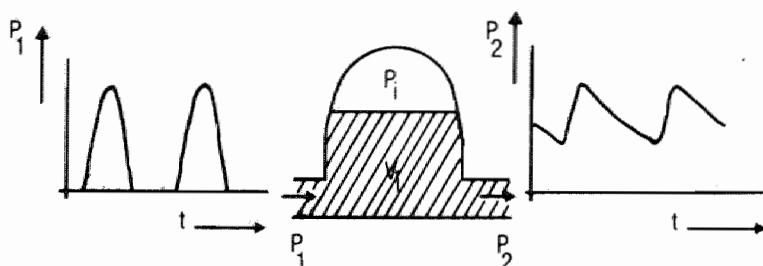
#### Onderwijsdoel

Studenten kunnen in de beginfase van hun studie met het computersimulatieprogramma AORTA kennis maken met enkele basale begrippen uit de hemodynamica. Bij het gebruik van dit programma wordt antwoord gegeven op vragen als "Wat gebeurt er als de compliantie van de aorta vermindert?" of "Wat gebeurt er als de totale perifere weerstand van de circulatie wordt verhoogd?". Ook het omgekeerde kan een onderwijsdoel zijn, namelijk de vraag wat de oorzaak is van het afwijkende beeld van de diastolische druk in de aorta. "Kan de oorzaak van een verlaagde diastolische druk in de aorta een afgenomen compliantie van de aorta zijn? Ja of nee?" Studenten leren met begrippen als compliantie en totale perifere weerstand, en veranderingen daarin, omgaan. Studenten worden geacht vragen te kunnen formuleren en/of hypothesen op te stellen en deze hypothesen te verifiëren m.b.v. dit simulatieprogramma. In het kader van een blok over atherosclerose (1.5) is casuïstiek ontwikkeld over verkalking van de aortawand en toegenomen totale weerstand van de perifere circulatie. Bij deze casuïstiek dienen de studenten zelf te onderkennen dat de gemiddelde perifere stroom is veranderd en moeten ze proberen deze te herstellen door de ventrikeldruk aan te passen. Het programma is bedoeld om met basale hemodynamische relaties om te leren gaan zoals die tussen druk, compliantie en volume ( $Cao = d(Vao) / d(Pao)$ ) en tussen stroom, weerstand en druk ( $Qp = Pao / Rp$ ) en tevens de gevolgen na te gaan die interventies hebben op hemodynamische variabelen.

#### Het windketelmodel

In 1899 introduceerde Frank een model van het hart en de circulatie van het bloed in een menselijk lichaam dat niet zoals in die tijd gebruikelijk, een statisch model was, maar een model dat het dynamisch gedrag van de bloeddruk golf kon simuleren. Dat model, gevuld met water dat door buizen stroomde bevatte een windketel (c.q. expansievat). Het idee van een windketelmodel was al eerder gelanceerd door Hales in 1733, maar Frank concretiseerde dit model en gaf daarbij een verklaring voor

de gevonden resultaten. Zijn model was tevens een doorbraak naar de dynamische modelvorming in de medische wetenschappen. Het mechanisch model met een dergelijke windketel geeft een verklaring voor het feit dat een discontinue instroom, door de bufferwerking van de windketel een continue uitstroom tot gevolg heeft (zie figuur 3.1) (cf. Westerhof et al., 1971; Noordergraaf en Meester, 1973; Noordergraaf, 1978).

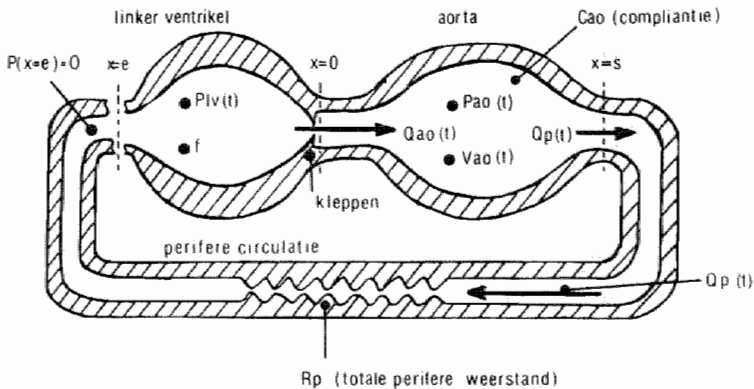


Figuur 3.1 : Het windketelmodel van de aorta. Als de input druk ( $P_1$ ) discontinue verloopt zoals in de figuur is aangegeven dan verloopt de output druk ( $P_2$ ) zoals in de figuur te zien is veel gelijkmatiger. Met name het minimum van  $P_2$  is veel hoger dan dat van  $P_1$

Naar analogie van dit model zijn er later ook elektrische modellen gemaakt die verklaringen geven voor dit fenomeen. Zowel het windketel-model als zijn elektrische analogon leggen de basis voor het kunnen opstellen van de wiskundige vergelijking die dit alles kan simuleren. Het vermogen van het arteriële stelsel om de discontinue ventrikeldruk te reduceren tot een voor de perifere circulatie meer gewenste gelijkmatige druk wordt verklaard door de compliantie van met name de grotere arteriën zoals de aorta (Bernards en Bouman, 1979). De sterk variërende druk in het hart die oploopt tot circa 120 mmHg en daarna gedurende een halve periode 0 mmHg blijft wordt teruggebracht tot een veel gelijkmatiger druk die nog maar varieert van circa 70 mmHg tot 120 mmHg. Dit model is het meest eenvoudige model van de circulatie. Details zijn weggelaten. Zo kan b.v. niet de dicrotische piek in de bloeddruk die ontstaat bij het sluiten van de kleppen worden gesimuleerd. De hier beschreven interventies en de gevolgen daarvan zijn met dit model echter goed te simuleren (Coleman, 1977; Arts, 1978; Farrar et al., 1978; Katz et al., 1978).

### Opbouw model

Bij het model gepresenteerd in dit hoofdstuk worden alle stappen in de modelvorming -van concept tot en met FORTRAN notatiewijze- besproken ter illustratie. Bij de overige hoofdstukken wordt dit minder uitvoerig gedaan. De circulatie is bij dit model opgedeeld in 3 segmenten (zie figuur 3.2).



Figuur 3.2 : Het model van de circulatie bij het computersimulatie-programma AORTA met 3 segmenten: de linker ventrikel, de aorta en de perifere circulatie.

Segment 1 is de linker ventrikel die het bloed discontinu de circulatie inpompt. De linker ventrikel genereert een discontinue drukgolf (Plv) met een slagfrequentie ( $f$ ) van 1/sec, een diastolische druk van 0 mmHg en een systolische druk van maximaal 120 mmHg ( $Plv_{max}$ ) volgens:

$$Plv(t) = 0 \quad \pi + 2\pi n \leq ft < 2\pi + 2\pi n$$

$$Plv(t) = Plv_{max} \cdot \sin(2\pi ft) \quad 0 + 2\pi n \leq ft < \pi + 2\pi n$$

met  $0 \leq n < \infty$  (zie figuur 3.3).

Segment 2 is de aorta, waar de compliantie van het vaatstelsel bij dit model is geconcentreerd. De linker ventrikeldruk is de input voor de aorta. De aorta is echter een elastisch reservoir dat bloed bevat en het bloed uit de linker ventrikel tijdelijk kan opvangen vanwege zijn elastische eigenschappen (Noordergraaf, 1978; Min en Struyker Boudier, 1979; Struyker Boudier en Min, 1979).

De compliantie van een bloedvat, zoals de aorta, heeft de volgende relatie:

$$C_{ao} = \Delta V_{ao}(t) / \Delta P_{ao}(t)$$

die kan worden omgezet in de integraalvergelijking:

$$P_{ao}(t) = \left[ \int (Q_{ao}(t) - Q_p(t)) dt + V_{ao}(0) \right] / C_{ao}$$



Als we op het scheidingsvlak tussen de linker ventrikel en de aorta stellen  $x=0$ , op het scheidingsvlak tussen aorta en de perifere circulatie  $x=s$  en voor het scheidingsvlak tussen de perifere circulatie en de linker ventrikel  $x=e$  dan hangt het bloedvolume in de aorta af van de hoeveelheid bloed die de aorta per tijdseenheid instroomt  $Q_{ao}(t, x=0)$  minus de hoeveelheid die de aorta per tijdseenheid uitstroomt  $Q_{ao}(t, x=s)$  en de hoeveelheid bloed die er op het tijdstip 0 aanwezig was ( $V_{ao}(0)$ ). (zie figuur 3.2)

Segment 3 de perifere circulatie. De stroom door de perifere circulatie is  $Q_p(t, x=s)$ . Veronderstel dat er geen compliantie in de perifere circulatie is, dan is  $Q_p(t, x=e) = Q_p(t, x=s)$ .

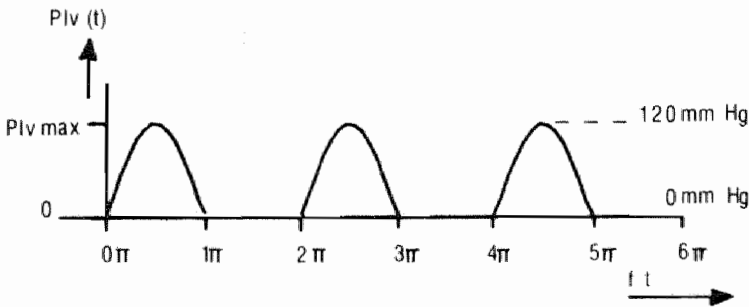
Veronderstel dat de druk op het einde van de perifere circulatie ( $x=e$ ) is  $P(t, x=e) = 0$  en de druk op  $x=s$  is  $P_{ao}(t, x=s)$  met

$P_{ao}(t, x=s) = P_{ao}(t, x=0)$  dan is  $Q_p(t) = P_{ao}(t)/R_p$ .

De netto bloedstroom de aorta in is een functie van de drukken  $P_{ao}(t, x=0)$  en  $P_{lv}(t, x=0)$  en is op  $x=0$   $Q_{ao}(t) = f[P_{lv}(t) - P_{ao}(t)]$ .

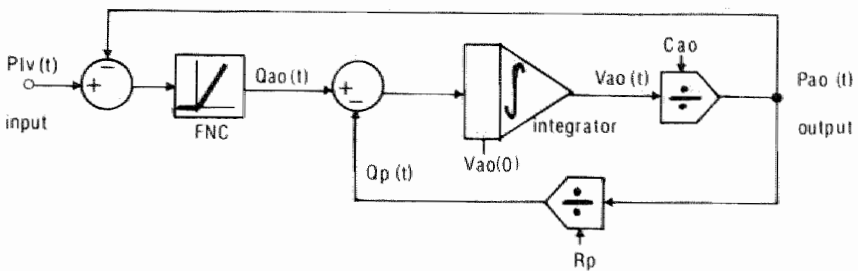
Als  $P_{lv}(t) > P_{ao}(t)$  dan is  $Q_{ao}(t) = 33.0[P_{lv}(t) - P_{ao}(t)]$  en

als  $P_{lv}(t) < P_{ao}(t)$  dan is  $Q_{ao}(t) = 0$



Figuur 3.3 : De linker ventrikeldruk. Deze druk wordt bij dit model niet beïnvloed van buitenaf. De druk is slechts een functie van de frequentie, de maximale ventrikeldruk en de tijd.  
( $P_{lvmax} = 120$  mmHg;  $f = 1/\text{sec}$ )

De formules resulteren in een analoge noteringswijze van figuur 3.4 waarmee een goed inzicht wordt verkregen van de samenhang tussen de variabelen, het al dan niet voorkomen van algebraïsche loops en de invloed van een constante op variabelen.



Figuur 3.4 : Het analoge schema van het model dat aan AORTA ten grondslag ligt. De druk in de aorta is een functie van de compliantie  $C_{ao}$  en het bloedvolume in de aorta  $V_{ao}(t)$ . De druk in de aorta zelf beïnvloedt de netto instroom de aorta in en het moment dat de aortaklep, voorgesteld door het niet-lineaire functieblok FNC, open gaat. Het bloedvolume in de aorta is de integraal van de netto instroom  $[Q_{ao}(t) - Q_p(t)]$ .

Als we het model in FORTRAN IV schrijven en voor  $V_{ao}(0)$  de startwaarde 70.0 ml nemen en voor de 4 constante parameters de waarde uit onderstaande tabel:

aortacompliantie	AC;	$C_{ao} = 1.1$	(ml/mmHg)
totale perifere weerstand	TPW;	$R_p = 1.25$	(mmHg.sec/ml)
max. linker ventrikeldruk	VDMAX;	$P_{lvmax} = 120$	(mmHg)
slagfrequentie	F;	$f = 1$	(1/sec)

dan worden de linker ventrikeldruk (VD), de aortadruk (AD), de perifere stroom (PS) en het aorta (bloed)volume (AV) als volgt (in FORTRAN) berekend:

```

VD=VDMAX*SIN(6.28*F*T)
IF (VD.LE.0.) VD=0.0
TAU=0.5/F
DG=VD-AD
IF (DG.LE.0.0) AI=0.0
IF (DG.GT.0.0) AI=33.*DG
AC=AC+(ACNORM-AC)*DT/TAU
AD=AV/AC
PS=AD/TPW
AV=AV+(AI-PS)*DT

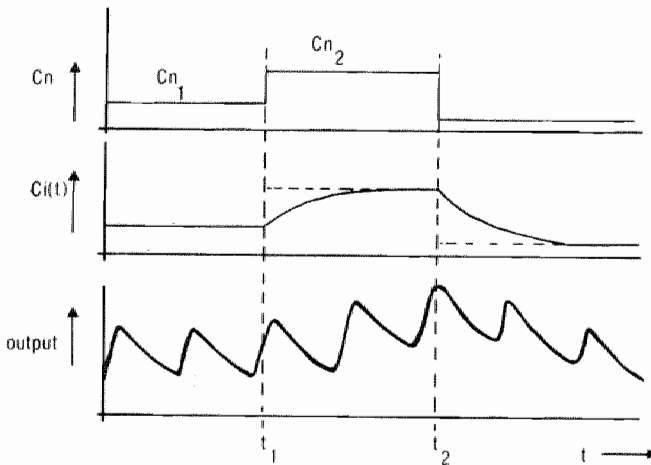
```

De 4 constante parameters zijn tegelijkertijd de 4 mogelijkheden om in het model te interveniëren.

Om in dit model geen storende overgangsverschuiven te krijgen die samenhangen met een abrupte parameterverandering, vindt er een voor de gebruiker van dit programma onmerkbaar, langzame verandering plaats. Daarvoor is de volgende vergelijking bij sommige interventies in het model opgenomen (in de algemene vorm):

$$CI = CI + (CN - CI) * DT / TAU$$

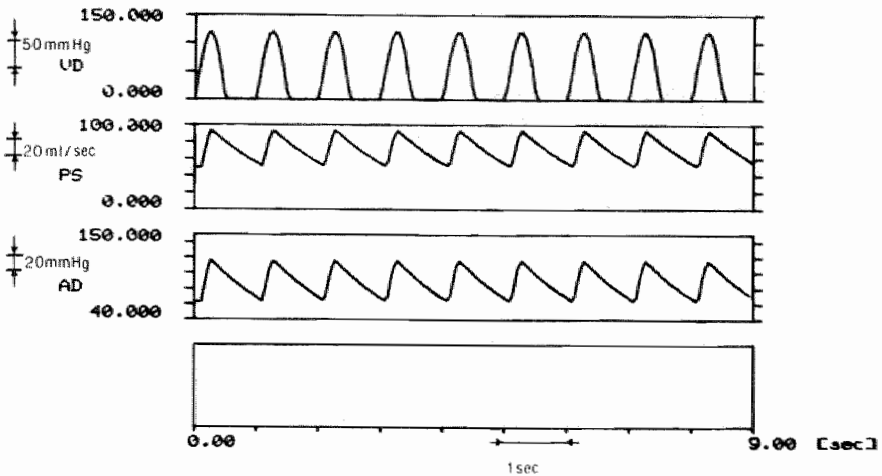
waarbij TAU een tijdsconstante is, die experimenteel bepaald bij deze interventie hoort, CN de nieuwe ingestelde waarde van de constante (CN) is en  $CI = CI(t)$  het verloop heeft zoals in figuur 3.5 getekend is.



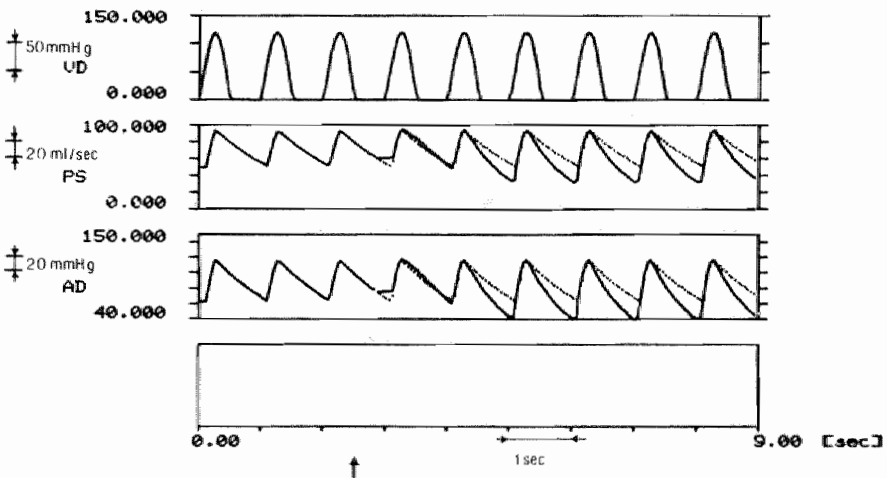
Figuur 3.5 : Het effect van een interventie dient in bepaalde gevallen met een zekere tijdsvertraging op het model in te werken. Hiervoor is een 1e orde overdrachts-functieblok te gebruiken. De stapsgewijze verandering van  $Cn_1$  naar  $Cn_2$  wordt als  $Ci(t)$  aan het model als interventie aangeboden. Hiermee zijn voor de student niet relevante inschakelverschijnselen die anders in de output voorkomen tot een minimum te reduceren.

## Resultaten

De bij dit model behorende normaal waarden voor de diastolische en systolische druk in de aorta (120/65 mmHg) worden bij het computersimulatieprogramma AORTA bereikt met  $Cao = 1.1$  ml/mmHg en  $Rp = 1.25$  mmHg.sec/ml bij een maximale linker ventrikeldruk van 120 mmHg en een slagfrequentie van 1/sec. Met een andere keuze van deze waarden wordt een andere waarde voor de aortadruk verkregen.



Figuur 3.6 : Het normale patroon van de bloeddruk bij AORTA.  
 $P_{ao} = 120/60$  mmHg,  $C_{ao} = 1.1$  ml/mmHg,  $R_p = 1.25$  mmHg.sec/ml.  
 De schaalverdeling langs de 4 assen loopt bij Plv (VD) van 0 tot 150 mmHg, bij Qp (PS) van 0 tot 100 ml/sec en bij Pao (AD) van 40 tot 150 mmHg.

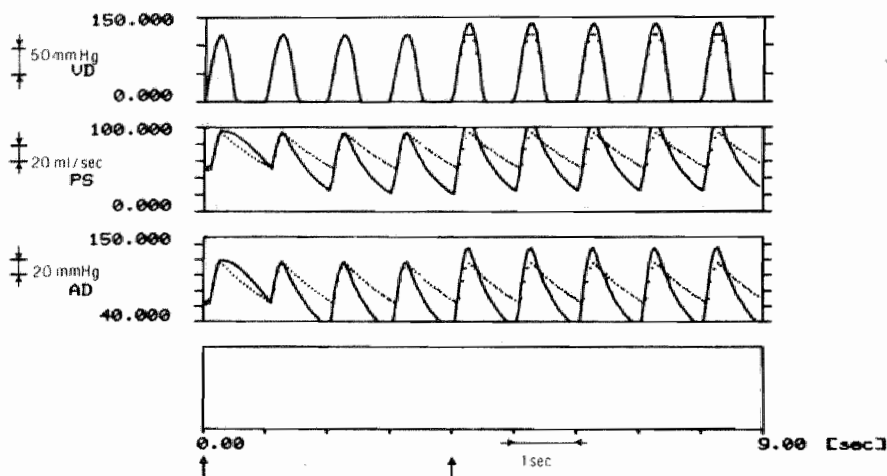


Figuur 3.7 : De compliantie is verlaagd (op  $t = 2.5$  sec). De diastolische aortadruk (AD) en de gemiddelde perifere stroom (PS) zijn verlaagd.  $P_{ao} = 120/40$  mmHg,  $C_{ao} = 0.55$  ml/mmHg,  $R_p = 1.25$  mmHg.sec/ml. De schaalverdeling is als bij figuur 3.6.

Figuur 3.6 toont het normale patroon van de simulatie waarbij  $P_{ao}(\text{diastole}) = 65$  mmHg en  $P_{ao}(\text{systole}) = 120$  mmHg. De druk in de aorta begint te stijgen als  $Plv(t) > P_{ao}(t)$ . Er is bij dit model geen terugkoppeling van de druk in de aorta of de perifere stroom naar de linker ventrikeldruk  $Plv(t)$ .

In het geval de compliantie van de aorta  $C_{ao}$  wordt verlaagd, de aorta dus stijver wordt, zal na verloop van enkele slagen de  $P_{ao}(\text{diastole})$  duidelijk verlaagd zijn.

Figuur 3.7 toont aan dat als  $C_{ao} = 0.55 \text{ ml/mmHg}$ ,  $P_{ao} = 120/40 \text{ mmHg}$  wordt. Daarbij is de gemiddelde stroom door de circulatie afgenomen:  $Q_p(\text{diastole}) = 38 \text{ ml/sec}$  en  $Q_p(\text{systole}) = 97 \text{ ml/sec}$ . Indien de maximale linker ventrikeldruk wordt verhoogd tot  $140 \text{ mmHg}$  zal het resultaat zijn dat in steady state  $P_{ao}(\text{diastole})$  ca  $40 \text{ mmHg}$  bedraagt en  $P_{ao}(\text{systole})$  is verhoogd tot  $> 135 \text{ mmHg}$  (figuur 3.8). Als de compliantie nog verder afneemt daalt de  $P_{ao}(\text{diastole})$  tegelijkertijd.

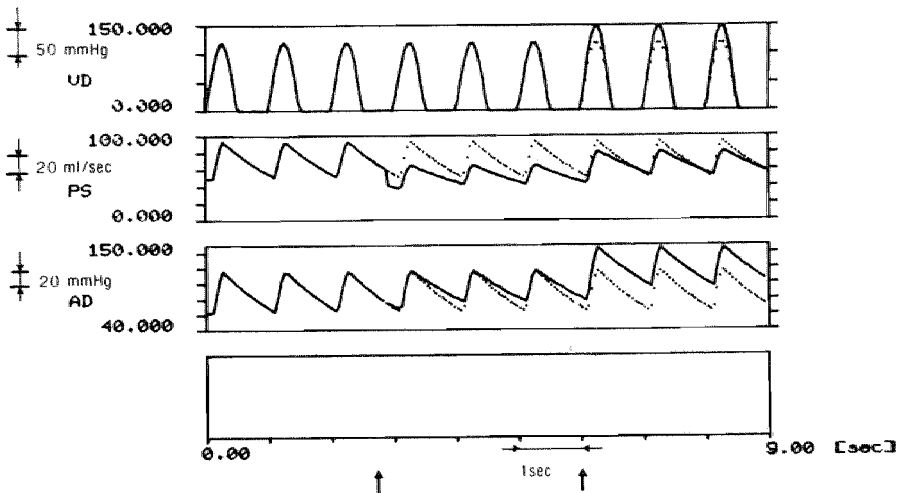


Figuur 3.8 : De compliantie is verlaagd (op  $t = 0$ ):  $P_{ao}(\text{diastole})$  is verlaagd tot  $35 \text{ mmHg}$  ( $P_{ao} = 120/35 \text{ mmHg}$ ) bij  $C_{ao} = 0.4 \text{ ml/mmHg}$  en  $R_p = 1.25 \text{ mmHg} \cdot \text{sec/ml}$  ( $2 < t < 4 \text{ sec}$ ). Op  $t = 4 \text{ sec}$  wordt  $Plv_{max}$  verhoogd tot  $140 \text{ mmHg}$ .  $P_{ao}(\text{systole})$  wordt verhoogd tot  $140 \text{ mmHg}$ .  $P_{ao} = 140/35 \text{ mmHg}$ . Zowel de gemiddelde druk in de aorta als de gemiddelde perifere stroom is verbeterd ( $4 < t < 9 \text{ sec}$ ) als tegelijkertijd met  $C_{ao} = 0.4 \text{ ml/mmHg}$  ook  $Plv_{max} = 140 \text{ mmHg}$  wordt gemaakt. De schaalverdeling is als bij figuur 3.6.

Bij dit model kan  $P_{ao}(\text{diastole})$  praktisch nihil worden. Die extreme situatie van een zeer stijve aortawand toont dan aan dat de aorta de ventrikeldruk ongewijzigd en onvervormd doorgeeft aan de periferie. Die situatie laat duidelijk de functie van de aorta zien t.b.v. een continue bloedvoorziening van de periferie. Als de rekbaarheid van de aortawand afneemt, en daardoor ook de compliantie van de aorta b.v. bij atherosclerose, dan neemt de  $P_{ao}(\text{diastole})$  af, de polsdruk neemt toe en de bufferfunctie die de aorta normaal heeft af. De perifere stroom c.q. het hartminuutvolume is dan tijdens de diastole lager dan

normaal. Buiten de mogelijkheid die de student heeft om deze verlaagde druk in de aorta en verlaagde perifere stroom door de periferie te verbeteren met het verhogen van de maximale linker ventrikeldruk, kan hij de slagfrequentie verhogen. Dit leidt ertoe dat  $P_{ao}(\text{diastole})$  wordt verhoogd. Hoewel dit een verbetering oplevert, leert het de student, dat dit leidt tot een permanent verhoogde slagfrequentie. Dit is therapeutisch echter minder gewenst.

In het geval dat de totale perifere weerstand wordt verhoogd, dus de doorbloeding moeilijker wordt gemaakt, zal de perifere stroom  $Q_p$  verminderen en  $P_{ao}(\text{diastole})$  toenemen.



Figuur 3.9 : De totale perifere weerstand is verhoogd (op  $t = 2.8$  sec) tot  $R_p = 1.8$  mmHg.sec/ml en  $P_{ao} = 120/80$  mmHg als  $3 < t < 6$  sec.  $Q_p$  is blijvend verlaagd. Op  $t = 6$  sec wordt  $Plv_{max} = 150$  mmHg met  $R_p = 1.8$  mmHg.sec/ml waardoor de perifere stroom toeneemt en  $P_{ao} = 150/100$  mmHg wordt ( $6 < t < 9$  sec). De schaalverdeling is als bij figuur 3.6.

In figuur 3.9 is  $R_p$  verhoogd tot 1.8 mmHg.sec/ml waardoor de bloeddruk in de aorta wordt verhoogd. Het blijkt dat  $P_{ao}(\text{diastole})$  na enkele slagen 80 mmHg is geworden. Bij dit model kan  $P_{ao}(\text{systole})$  nooit groter worden dan  $Plv$ . Er is van afgezien om in dit model de maximale linker ventrikeldruk als functie van de stroom  $Q_p$  in het model op te nemen. Illustratiever voor de studenten is om ze zelf het hartminuut-volume te laten regelen met de maximale linker ventrikeldruk  $Plv_{max}$ . In figuur 3.9 is getracht de verlaagde  $Q_p$  te herstellen door

$P_{lvmax} = 150$  mmHg te maken. Het gevolg is dat zowel de  $P_{ao}$ (diastole) als  $P_{ao}$ (systole) is verhoogd tot 150/100 mmHg bij een verhoogde totale perifere weerstand  $R_p = 1.8$  mmHg.sec/ml.

### Discussie

Het model AORTA is als een van de eerste modellen geïmplementeerd in het RL-simulatiesysteem en met dit simulatieprogramma is ook de meeste ervaring opgedaan in het kader van het medisch curriculum, m.n. in het blok over atherosclerose (1.5). In het studiejaar 1977/1978 werd het aan studenten als demonstratie gepresenteerd werkend onder het THTSIM simulatiesysteem. In het studiejaar 1978/1979 werd het gepresenteerd in een oude versie van het RL-simulatiesysteem op een VT55, terwijl AORTA pas in 1979/1980 voor het eerst op de Tektronix-twee-terminal versie van het RL-simulatiesysteem werd opgenomen. Inmiddels is het programma door een groot aantal studenten gebruikt. Voor deze studenten fungeert AORTA in het algemeen als een eerste kennismaking met het gebruik van wiskundige modellen in de medische wetenschappen. De studenten werken meestal met twee tegelijk gemiddeld zo'n 2 uur in het onderwijsblok over atherosclerose aan dit programma. Zij maken hiervoor gebruik van casuïstiek die in de handleiding bij het blok wordt gepresenteerd (zie appendix 3.1). Het doel van deze casuïstiek is de studenten aan te zetten tot nadere bestudering van enkele fundamentele relaties uit de hemodynamica.

Het model dat aan het programma AORTA ten grondslag ligt is de meest eenvoudige voorstelling van de aorta en grote arteriën als windketel. In dit windketel model is geen terugkoppeling van de perifere stroom naar de pompwerking van het hart. De student wordt op deze bewust gekozen simplificatie van de werkelijke situatie in het menselijk hart-vaatstelsel geattendeerd in de probleemstelling rondom de verandering van de totale perifere weerstand. Op deze wijze leert de student automatisch een van de belangrijke aspecten van wiskundige modelvorming: de uitkomst van een model hangt af van hetgeen de modelbouwer uit de werkelijkheid heeft nagebootst. Een tweede moment waarop dit duidelijk wordt, is wanneer de student opmerkt dat de vorm van de gesimuleerde drukgolf in de aorta afwijkt van de werkelijke. Vrijwel alle studenten observeren spontaan dat de zgn. dicrotische piek ontbreekt. Nadere analyse van het model leert de student dat dit ook te verwachten is.

Het optreden van deze piek hangt samen met stroomverschijnselen in de aorta bij het sluiten van de aortakleppen. Deze stroomverschijnselen worden in het wiskundig model echter niet beschreven. Om de studenten enig gevoel te geven voor het kunnen veranderen van een model op basis van experimentele observaties, kunnen ze zelf de ventrikeldruk aanpassen bij een gewijzigde perifere stroom.

Naast deze bewust gekozen vereenvoudigingen t.o.v. de werkelijkheid bevat het model een goede mogelijkheid de effecten van veranderingen in factoren als compliantie en weerstand van het vaatstelsel na te bootsen. M.n. de mogelijkheid het dynamisch gedrag van dit model bij veranderingen in deze parameters te demonstreren maakt AORTA een geschikt leermiddel voor medische studenten. In hoofdstuk 10 zal nog uitvoeriger worden ingegaan op het gebruik van AORTA in het medisch curriculum.



## Referenties

- Arts, M.G.J.,  
A mathematical model of the dynamics of the left ventricle and the coronary circulation. Academisch proefschrift, Maastricht 1978.
- Bernards, J.A., L.N. Bouman,  
Fysiologie van de mens. Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht, 1979.
- Coleman, T.G.,  
Simulation of biological systems: The circulation of blood. Simulation 28, 201 (1977).
- Farrar, D.J., H.D. Green, M.G. Bond, W.D. Wagner and R.A. Gobbée,  
Aortic pulse wave velocity, elasticity, and composition in a nonhuman primate model of atherosclerosis. Circ.Res. 43, 52 (1978).
- Katz, S., J.G. Hollingsworth, H.T. Blackburn, H.T. Carter jr.,  
Use of computer simulation in teaching physiology: student laboratory. Comput.Educ. 2, 307 (1978).
- Min, F.B.M., H.A.J. Struyker Boudier,  
Computer simulation in problem oriented medical learning. In: Proceedings International Simulation and Gaming Association Conference (red. K. Bruin), Leeuwarden (1979), vol.II, p 186-196.
- Noordergraaf, A., G.T. Meester,  
Hemodynamics and the heart. Bibl.Cardiológica 30, 75 (1973).
- Noordergraaf, A.,  
Circulatory system dynamics. Academic Press Inc., New York (1978).
- Struyker Boudier, H.A.J., F.B.M. Min,  
Computer Simulation of the cardiovascular system. In: Proceedings International Simulation and Gaming Association Conference (red. K. Bruin), Leeuwarden (1979), vol.I, p 321-328.
- Westerhof, N., G. Elzinga, P. Sipkema,  
An artificial arterial system for pumping hearts. J.Physiol. 31, 776 (1971).

## Literatuurlijst

- Brubakk, A.O., R. Aaslid,  
Use of a model for simulating individual aortic dynamics in man. Med.Biol.Comput. 16, 231 (1978).
- Iriuchijima, J.:  
Cardiovascular Physiology. Igaku Shoin LTD. Tokyo (1972).
- Sagawa, K., K. Nakayama,  
Simulation of heart muscle contraction. Simulation 44, 173 (1976).
- Schaaf, B.W., P.H. Abbrecht,  
Digital computer simulation of human systemic arterial pulse wave transmission: a nonlinear model. J.Biomech. 5, 345 (1972).
- Suga, H.,  
Importance of atrial compliance in cardiac performance. Circ.Res. 35, 39 (1974).
- Weygandt, C.N., R.H. Cox, G. Karreman, M.L. Cole,  
Pressure-flow relationships in a model for the arterial system. Bull.Math.Biol. 40, 95 (1978).

## HOOFDSTUK 4

### Computersimulatieprogramma CARDIO

#### Onderwijsdoel

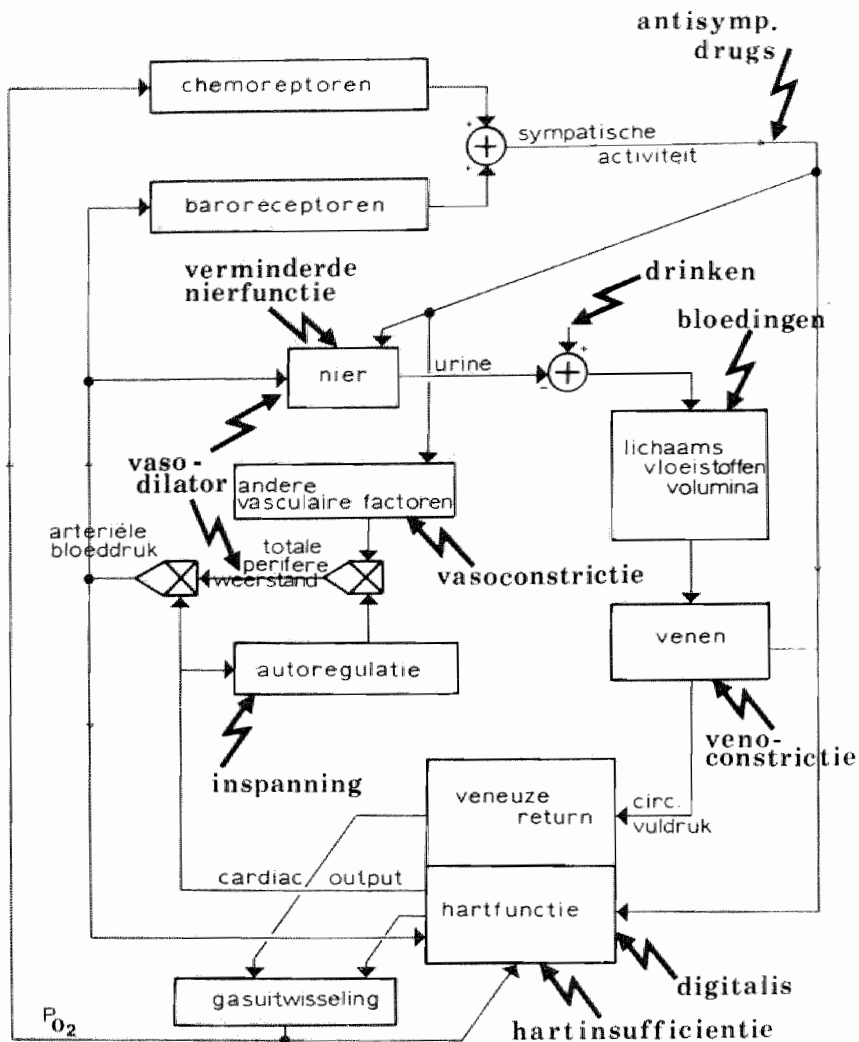
Het computersimulatieprogramma CARDIO maakt het studenten mogelijk te experimenteren met de bloeddrukregulatie en de daaraan ten grondslag liggende principes bij een gezond mens. Het programma simuleert een experimentele laboratoriumomgeving, waar hemodynamisch onderzoek kan worden verricht, variabelen kunnen worden geregistreerd en waar interventies in het model probleemloos kunnen worden uitgevoerd. Het programma CARDIO is vaak het eerste moment waarop de student zijn inzichten over de circulatie en de bloeddrukregulatie kan toetsen aan de hand van problemen uit de praktijk. Hij kan met dit simulatieprogramma een hele serie experimenten uitvoeren, zoals het simuleren van hartzwakte, hoge bloeddruk, verminderde nierfunctie, bloedverlies, veneuze constrictie, arteriële constrictie, inspanning en ondervoeding. Deze ingrepen kunnen op een in paragraaf 2.2 besproken manier ook in het model worden aangebracht en als een patiëntencasus worden gekozen. Bij die vorm van presentatie kan de student gevraagd worden een diagnose te stellen en uitgaande van de grafische weergave van een gewijzigd hemodynamisch beeld therapeutisch in te grijpen. Mogelijkheden hierbij zijn dan het toedienen van een geneesmiddel zoals een hartglycoside (digitalis), vaatverwijder, diureticum, sympathicoliticum of noradrenaline.

#### Model van het cardiovasculaire systeem

Het model van het computersimulatieprogramma CARDIO is gebaseerd op een model van het hart-vaatstelsel van een gezonde mens. Het bestaat uit vijf compartimenten: het hart, het vaatstelsel, de vloeistoffen in en buiten het vaatstelsel, het zenuwreflexsysteem en de nier. Het model bevat een aantal relaties tussen parameters in deze compartimenten en bestaat uit circa 60 vergelijkingen inclusief vier integraal vergelijkingen.

Dit model van de bloeddrukregulatie en het cardiovasculaire systeem volgens Coleman, onderscheidt drie belangrijke geregelde grootheden.

1. De grootte van de vaatweerstand wordt voornamelijk bepaald door metabole en neurale factoren. Op deze wijze is het mogelijk de



Figuur 4.1 : Model van de bloeddrukregulatie van het computersimulatie-programma CARDIO met daarin aangegeven de mogelijkheden voor een interventie.

doorbloeding van de verschillende weefsels in het model zo constant mogelijk te houden (autoregulatie) of aan te passen aan de behoefte. Het handhaven van de doorstroming van een aantal weefsels is een van de belangrijkste cardiovasculaire fysiologische prioriteiten van het intacte organisme.

- De gemiddelde arteriële bloeddruk wordt acuut geregeld door de zenuwreflexen, m.n. de baroreceptorreflex (de bloeddrukregulatie door middel van het renine-angiotensine-systeem is bij het programma CARDIO niet opgenomen). Op de lange termijn wordt de bloeddruk geregeld door de nierfunctie die het extracellulair vloeistof-

3. Het hartminuutvolume wordt primair bepaald door de veneuze terugstroom. Bovendien kan het hartminuutvolume rechtstreeks door de pompfunctie van het hart worden beïnvloed.

Figuur 4.1 bevat een schematische weergave van de belangrijkste relaties in het model. De interventies die bij dit model mogelijk zijn en hun aangrijpingspunten staan erbij vermeld. Tabel 4.1 geeft de belangrijkste variabelen van het model van het computersimulatieprogramma CARDIO (Guyton et al. 1972 en 1976; Coleman et al. 1974, 1977, 1978 en 1979; Struyker Boudier en Rahn, 1979).

Tabel 4.1. Lijst met de belangrijkste variabelen en hun normaal waarden van het model van het computersimulatieprogramma CARDIO. In de appendices 4.2 en 4.3 worden de constante modelparameters gegeven.

- Arteriële bloeddruk (gemiddelde)/ Mean Arterial Pressure (AP)	100 mmHg
- Hartminuutvolume/Cardiac Output (CO)	5000 ml/min
- Totale perifere weerstand/Total Peripheral Resistance (TPR)	0.02 mmHg.min/ml
- Urine productie/Urine Output (UO)	1 ml/min
- Hartfrequentie/Heart Rate (HR)	70/min
- Bloedvolume/Blood Volume (BV)	5000 ml
- Rechter atrium druk/Right Atrial Pressure (RAP)	0 mmHg
- Sympathische zenuwactiviteit (chemoreceptor) (CHEMO)	0 eenheden
- Sympathische zenuwactiviteit (baroreceptor) (BARO)	1 eenheden
- Totale sympathische activiteit/Symp.Autonomic Outflow (SYMPS)	1 eenheden
- Arteriële O <sub>2</sub> druk/Arterial O <sub>2</sub> Pressure (PO <sub>2</sub> )	100 mmHg
- Stikstof gehalte van het ureum in het bloed/ Blood Urea Nitrogen (BUN)	10 mg%
- Extra cellulaire vloeistof volume/Extra Cellular Fluid Volume (ECFV)	15000 ml
- Gemiddelde circulatoire vuldruk/Mean Circ. Filling Pressure (MCFP)	7 mmHg
- Glomerulaire capillaire druk/Glomerular Capillary Pressure (GP)	60 mmHg
- Drukgradient veneuze terugstroom/Press. Gradient for Veneous Return (DELP)	7 mmHg
- Renale arteriële weerstand/Renal Artery Resistance (RAR)	1.67 mmHg.min/ml
- Ureum vorming/Urea Formation (BUNI)	10 mg%
- Ureum uitscheiding/Urea Excretion (BUNO)	10 mg%
- Oedeem/Edema (ED)	0 eenheden
- Weerstand van de veneuze terugstroom (RVR)	0.0014 mmHg.min/ml

## Opbouw van het model

Het model dat aan het computersimulatieprogramma CARDIO ten grondslag ligt, is oorspronkelijk ontworpen door Coleman in 1977 (Coleman, 1977) en verder ontwikkeld en uitgetest aan de Rijksuniversiteit Limburg. De beschrijving van dit model gaat uit van de volgende compartimenten indeling:

1. het hart
2. het vaatstelsel
3. de vloeistoffen in en buiten het vaatstelsel
4. het zenuwreflexsysteem
5. de nier

Deze zullen achter elkaar worden besproken waarbij de FORTRAN notatie-wijze en de analoge notatiewijze elkaar aan zullen vullen.

In de appendices 4.2 en 4.3 worden de uitgangswaarden van de constanten en in tabel 4.1 die van de variabelen gegeven.

### Het hart

In dit model is het basale hartminuutvolume (COB), d.w.z. het hartminuut-volume zonder invloed van het autonome zenuwstelsel, een functie van de rechter atriumdruk (RAP). De rechter atriumdruk (RAP) wordt berekend uit de gemiddelde circulatoire vuldruk (MCFP) en de drukgradient voor de veneuze terugstroom (DELP) via de relatie:

$$RAP = MCFP - DELP$$

De gemiddelde circulatoire vuldruk (MCFP) is een functie van het bloedvolume (BV) en de mogelijkheid van het vaatsysteem m.n. de venen om zich met bloed te vullen.

$$MCFP = 0.0047 * (BV - BV_0)$$

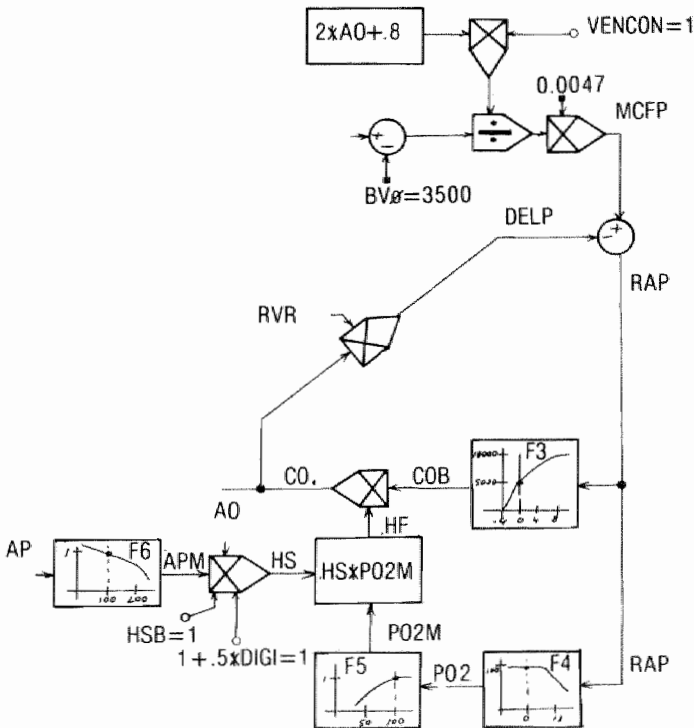
Met de invloed van veneuze constrictie en het autonome zenuwstelsel wordt dat echter

$$MCFP = 0.0047 * (BV - BV_0 / (VENCON * (2 * AO + 8)))$$

Het hartminuutvolume (CO) wordt, zoals reeds eerder is vermeld door de basale cardiac output (COB) en een hartfunctie parameter bepaald (HF). Deze hartfunctie (HF) is een functie van de rechter atrium druk (RAP), de gemiddelde arteriële bloeddruk (AP), de sympathische zenuw-activiteit (AO), eventuele hartglycoside (DIGI) en de basale hartsterkte (HSB). Dit wordt als volgt berekend:

$CO = COB \cdot HF$   
 $PO2 = F4(RAP)$   
 $PO2M = F5(PO2)$   
 $APM = F6(AP)$   
 $HS = APM \cdot HSB \cdot AO \cdot (1.0 + 0.5 \cdot DIGI)$   
 $HF = HS \cdot PO2M$

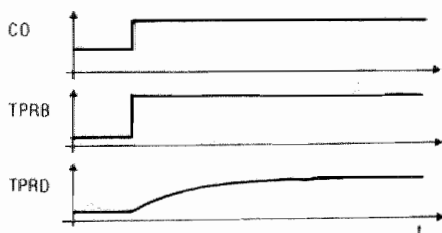
De analoge notatiewijze is:



### Het vaatstelsel

Veel weefsels in het lichaam functioneren optimaal als de stroom door het weefsel of orgaan binnen bepaalde grenzen constant blijft. Het regelmechanisme dat hiervoor zorgdraagt, tracht dit te realiseren via weerstandsveranderingen. Dit autoregulatiemechanisme varieert in elk weefsel voor wat betreft "tijdsconstante" en "gain".

In dit model is getracht een overall beschrijving van het autoregulatie fenomeen op te nemen. Voor de som van alle individuele weefseldoorstromingen (het hartminuutvolume, CO) geldt het volgende: stel er treedt een sprongsgewijze verandering op in het hartminuutvolume (CO), dan zou bij een instantane totale autoregulatie een sprongsgewijze verandering van de basale totale perifere weerstand (TPRB) optreden waarvan de eindwaarde wordt bepaald door een niet-lineaire functie (F11). De feitelijke aanpassing van de vaatweerstand geschiedt met een zekere vertraging, waarvan de tijdsconstante wordt bepaald door de snelheid van autoregulatie. In het model wordt hiervoor de factor TPRD aangenomen, waarna het onderstaand schema de snelheid van aanpassing geeft.



Dit resulteert in de volgende formules:

$$\begin{aligned} \text{COM} &= \text{CO} * (\text{TPR} / \text{TPRM}) \\ \text{DELCO} &= \text{COM} - 5000 * \text{MD} \\ \text{TPRB} &= \text{F11}(\text{DELCO}) \\ \text{en } \text{DYDT} &= \text{TPRD} * \text{TPRDK} - \text{TPRD} * \text{PRDK} \\ \text{TPRD} &= \text{TPRD} + \text{DYDT} * \text{DT} \\ \text{en } \text{TPRM} &= \text{AO} * \text{VASCON} * \text{TPRD} / ((1.0 + \text{DILAT}) * \text{MD}) \\ \text{TPR} &= 1.0 / (50. * \text{AVF} + 1.0 / \text{TPRM}) . \end{aligned}$$

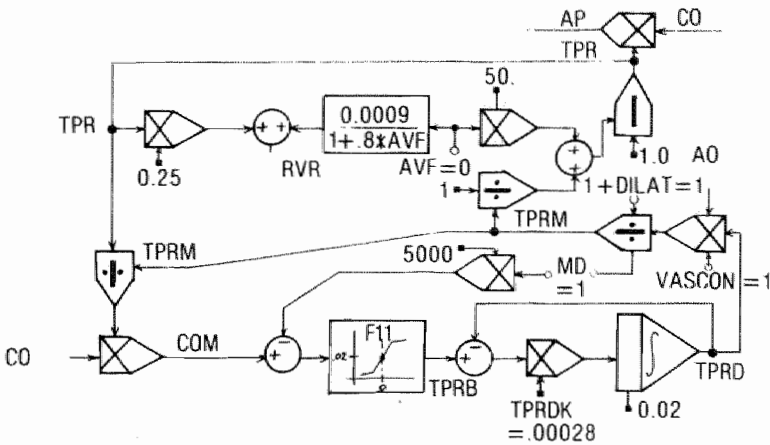
De weerstand voor de veneuze terugstroom (resistance to venous return of RVR) is voor een deel een constante functie en voor een deel een functie van de totale perifere weerstand (TPR) en als de invloed van een AV-fistel hier op mogelijk moet zijn wordt een goede benadering gegeven door:

$$\text{RVR} = 0.025 * \text{TPR} + 0.0009 / (1 + 0.8 * \text{AVF})$$

Het arterio-veneus fistel (AVF) is normaal 0 en de totale perifere weerstand normaal 0.02 (mmHg.min/ml), zodat RVR normaal 0.0055 mmHg.min/ml is. De gemiddelde arteriële bloeddruk (AP) is het product van de totale perifere weerstand en de cardiac output.

$$\text{AP} = \text{CO} * \text{TPR}$$

De analoge notatiewijze is:



### De vloeistoffen in en buiten het vaatstelsel

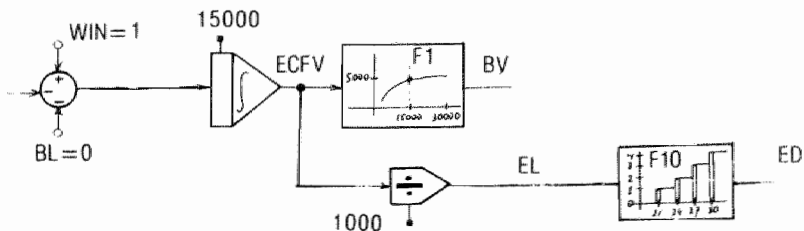
Het extracellulair vloeistofvolume (ECFV) wordt direct beïnvloed door de vloeistof die het lichaam opneemt minus dat wat het lichaam verlaat.  $ECFV = \int ("intake" - "output").dt$ . Hierbij is  $ECFV(0) = 15000$  ml en de "intake" en "output" is 1 ml/min.

De wateropname van het lichaam (WIN) wordt op 1 ml/min gesteld. De urine output (UO) is 1 ml/min en het bloedverlies (BL) is normaal 0 ml/min.

In het model wordt het extracellulair vloeistofvolume in ml (ECFV) en in liters (EL) berekend.

$$\begin{aligned} DYDT &= WIN - UO - BL \\ ECFV &= ECFV + DYDT * DT \\ EL &= ECFV / 1000 \end{aligned}$$

De extracellulaire vloeistof verdeelt zich over het plasma en het interstitium. In het model is het bloedvolume (BV) volgens de functie F1 en oedeemvorming (ED) volgens functie F10 (zie onderstaand figuur) afhankelijk van het extracellulaire vloeistofvolume. De analoge notatie-wijze is:





### Het zenuwreflexsysteem

De baroreceptor invloed na adaptatie (BARO) is gelijk aan:

$$\text{BARO} = \text{BAROB} - \text{ADP}$$

waarbij de adaptatie (ADP) normaal 0 is. De tijdsconstante van deze reflex is BAROK. Het totale baroreceptorreflex gedeelte is dan verder nog:

$$\text{BAROB} = F7(\text{AP})$$

$$\text{DYDT} = \text{BAROK} * (\text{BARO} - 1.0)$$

$$\text{ADP} = \text{ADP} + \text{DYDT} * \text{DT}$$

De chemoreceptorbijdrage aan de totale sympathische outflow (CHEMO) wordt bij dit model als een functie van de zuurstofspanning (PO2) beschouwd. Als de zuurstofspanning hoger wordt, wordt de chemoreceptor activiteit kleiner.

$$\text{CHEMO} = F8(\text{PO2})$$

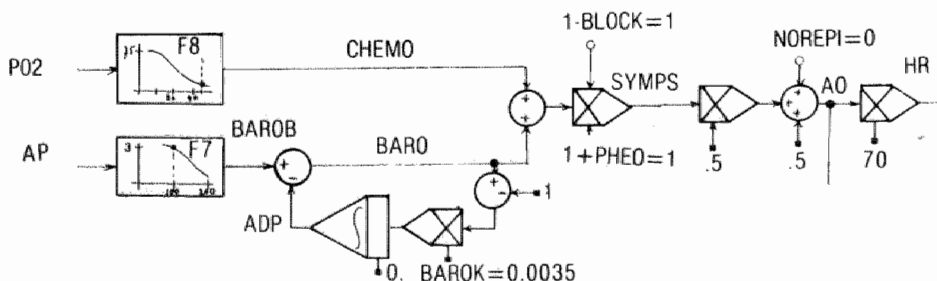
De autonome zenuwactiviteit (AO), waarvan de waarde in de normale situatie op 1 wordt ingesteld, is afhankelijk van de chemo- en baroreceptor activiteit, een eventuele adrenerge blokkade (BLOCK), een eventuele feochromocytoom (PHEO) -die een excessieve sympathische activiteit ontplooit- en een eventuele alpha-adrenerge invloed van norepinephrine (NOREPI). De hartfrequentie is direct een lineaire functie van AO.

$$\text{SYMPS} = (\text{BARO} + \text{CHEMO}) * (1 - \text{BLOCK}) * (1 + \text{PHEO})$$

$$\text{AO} = .5 * \text{SYMPS} + 0.5 * \text{NOREPI}$$

$$\text{HR} = 70 * \text{AO}$$

De analoge notatiewijze is:



### De nier

De nierfunctie is afhankelijk van de samenstelling van het bloed, aldosteron, neuronale factoren, angiotensine, vasopressine en de gemiddelde arteriële bloeddruk. In dit model is de basale urine output (UOB) 1 ml/min een functie van de gemiddelde arteriële bloeddruk (AP), de basale renale arteriële weerstand (RARB), de autonome output (AO) en een vasodilatatie factor (DILAT).

De basale urine output is de urine output voordat er andere invloeden op worden uitgeoefend zoals niermassa en diuretica invloeden (DI).

De urine output wordt dan:

$$UO = UOB * RM * (1.0 + 2.0 * DI)$$

De stikstofconcentratie in het bloed hangt af van de niermassa (RM), de proteïne-inname (BUNI) en de basale urine output.

$$BUNI = 10 * (.6 + .4 * PRDIET)$$

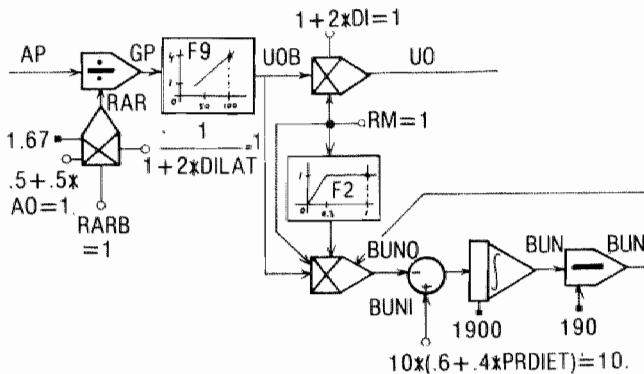
$$BUNO = UOB * RM * BUN * F2(RM)$$

$$DYDT = BUNI - BUNO$$

$$QBUN = QBUN + DYDT * DT$$

$$BUN = QBUN / 190.$$

De analoge notatiewijze is:



In appendix 4.8 en 4.9 wordt de complete FORTRAN source en het analoge schema gegeven.

## Resultaten

De normale waarden voor de gemiddelde bloeddruk (AP), het hartminuut-volume (CO), de totale perifere weerstand (TPR), de urine output (UO) en de hartfrequentie (HR) zijn bij het computersimulatieprogramma CARDIO met de gegeven startwaarden en zonder een interventie onveranderlijk (AP = 100 mmHg; CO = 5000 ml/min; TPR = 0.02 mmHg.min/ml; UO = 1 ml/min; HR = 70/min).

Deze 5 belangrijke hemodynamische variabelen kunnen worden aangevuld met het extracellulaire vloeistof volume (ECFV), het bloedvolume (BV) of de rechter atrium druk (RAP). Deze variabelen zijn normaal niet gemakkelijk te meten. Bij de hier beschreven casuïstiek spelen dergelijke variabelen een belangrijke rol. In tabel 4.2 wordt aangegeven welke berichten er kunnen verschijnen op het beeldscherm als een variabele boven of onder een bepaalde grenswaarde komt.

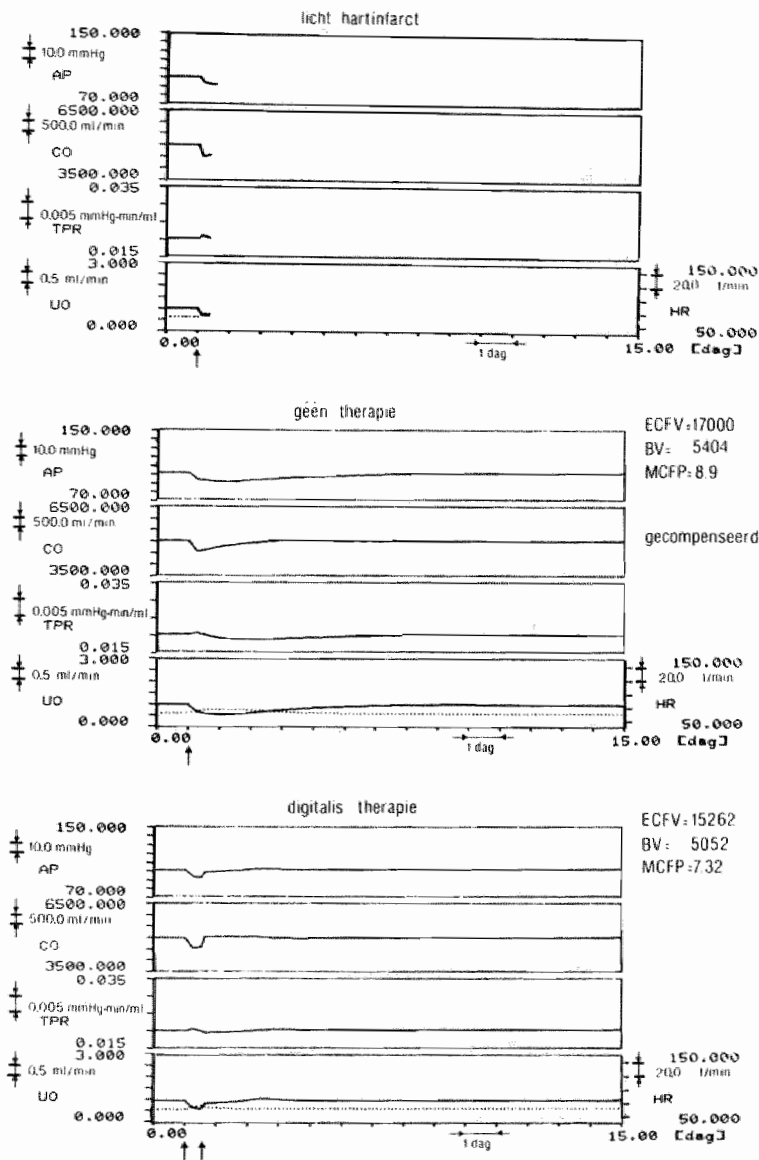
Tabel 4.2 : Lijst met symptomen, die voorkomen in het computersimulatieprogramma CARDIO. Aangegeven is boven of onder welke waarde een variabele moet komen om een boodschap te genereren (verklaring van de naam van de variabele in tabel 4.1).

$40 < P_{O_2} < 80$	Dokter, ik kan geen lucht meer krijgen.
$35 < P_{O_2} \leq 40$	Dokter, ik weet niet goed meer wat er met mij gebeurt, ik raak de kluts kwijt.
$30 < P_{O_2} \leq 35$	De patiënt wordt blauw.
$P_{O_2} \leq 30$	De patiënt raakt bewusteloos.
AP < 85	Dokter, ik voel me zo duizelig.
$1 < ED$	Dokter, ik heb last van dikke voeten; mijn schoenen knellen zo.

## Hartinfarct

In figuur 4.2 is het hemodynamisch effect van een licht hartinfarct nagebootst. Op het in de figuur aangegeven tijdstip is de contractiekracht van de hartspeer (HSB) met 30% verminderd. Het hartminuut-volume daalt sterk terwijl het baroreceptorreflex mechanisme de daling in de bloeddruk, die bij dit model optreedt, tracht te compenseren wat te zien is aan de stijging van de hartfrequentie (HR).

Als de simulatie wordt voortgezet, zijn er bij grondige inspectie van het model geen significante afwijkingen na twee weken te constateren bij een aantal gemeten en geregistreerde model variabelen.



Figuur 4.2 : Casus licht hartinfarct. De basale hartsterkte (HSB) neemt plotseling af tot 0.7E. In dit geval is er nog compensatie mogelijk zonder digitalis.

Schaalinstelling:

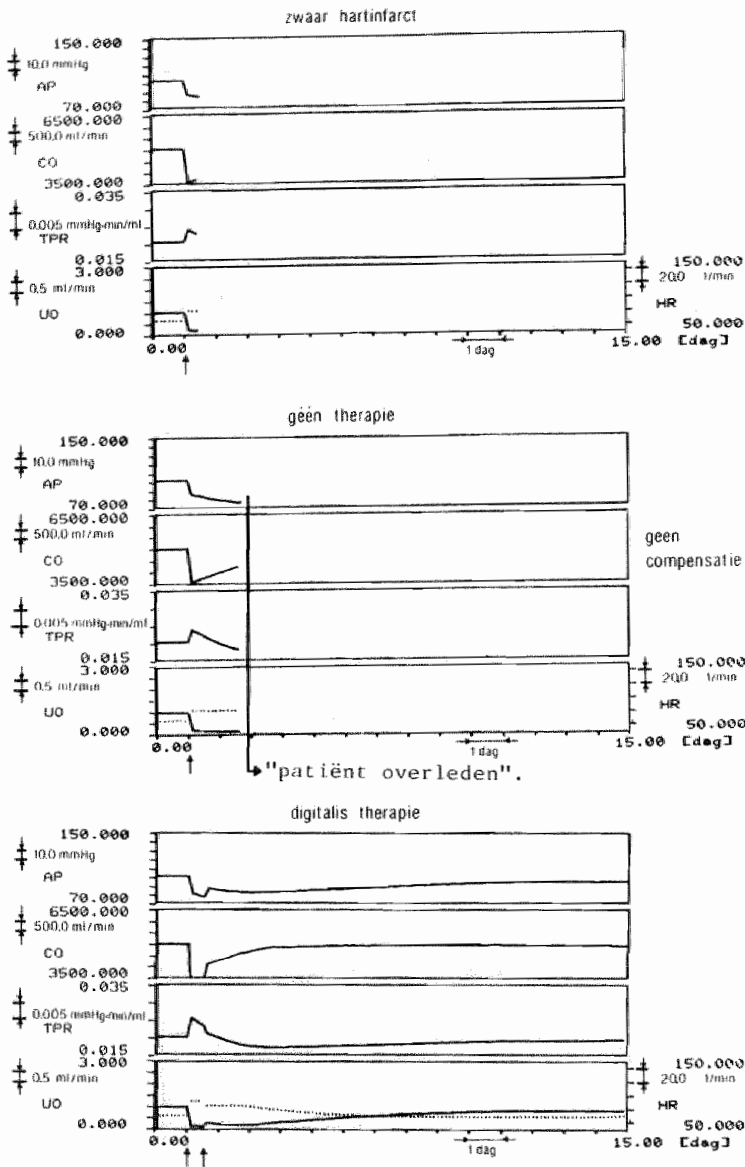
t-as van 0 t/m 15 dagen

1e grafiek gemiddelde arteriële bloeddruk (AP) van 70 t/m 150 mmHg

2e grafiek hartminuutvolume (CO) van 3.5 t/m 6.5 l/min

3e grafiek totale perifere weerstand (TPR) van 0.015 t/m 0.035 E

4e grafiek urine output (UO) van 1 t/m 3 ml/min en hartfrequentie (HR) van 50 t/m 150/min (gestippeld).



Figuur 4.3 : Casus zwaar hartinfarct. De basale hartsterkte (HSB) neemt plotseling af tot 0.3E. Bij deze casus is geen compensatie meer mogelijk maar als er voldoende digitalis wordt gegeven (1.E) overlijdt de patiënt niet. Schaalinstelling als bij figuur 4.2.

Andere variabelen veranderen wel. Nauwkeurige analyse van de simulatie-data met de "inspecteer mode" toont dat er een renale retentie van vocht is. Na 14 dagen is het ECFV verhoogd tot 17000 ml en het bloedvolume (BV) tot 5400 ml. Zo wordt het vermogen van het hart adequaat per tijds-eenheid een hoeveelheid bloed te pompen gecompenseerd door een overvulling van het vaatstelsel waardoor het hartminuutvolume zijn normale waarde behoudt. In werkelijkheid gebeurt dit bij een licht hartinfarct ook. We spreken dan van een "gecompenseerde hartzwakte". Hiermee wordt bedoeld dat de hartfunctie - ondanks de afgenomen contractiekracht van de harts-pier - wordt hersteld.

Als de student ingrijpt in het model kort na het tijdstip waarop de contractiekracht van de harts-pier met 30% verminderde, kan er een digitalis-therapie worden gestart, die de overvulling van het vaatstelsel kan voorkomen en door zijn primaire werking de contractiekracht van de harts-pier verhoogt. Na korte tijd blijken alle model parameters weer op hun normale waarden van voor de plotseling opgetreden hart-zwakte terecht gekomen te zijn. Er is dan, bij nauwkeurige dosering van digitalis ( $\text{DIGI} \pm 0.6$  eenheden), geen significante verhoogde ECFV en BV en een normale rechter atrium druk ( $\text{RAP} = 0$  mmHg).

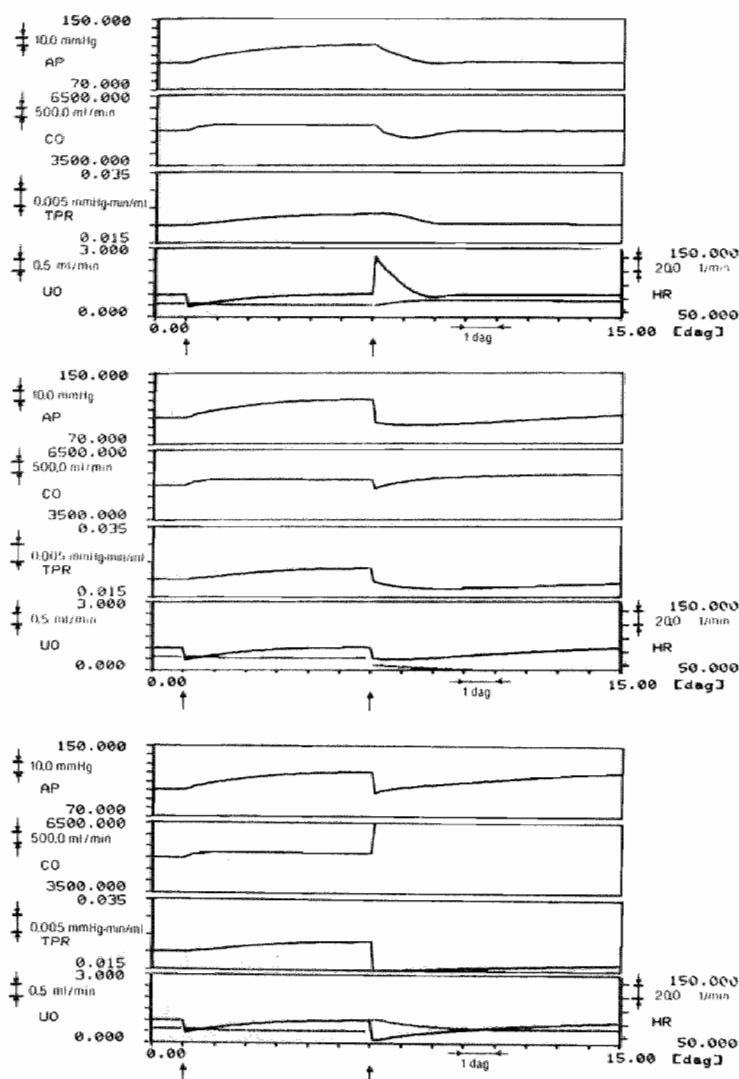
In figuur 4.3 is het hemodynamisch effect van een zwaar hartinfarct nagebootst. Op het aangegeven tijdstip is de contractiekracht van de harts-pier (HSB) met 70% verminderd. Het hartminuutvolume daalt veel sterker dan in het eerste geval. De reflexmatige verhoging van de perifere weerstand en de daling van de urineproductie is ook sterker. Als hier niet therapeutisch wordt geïnterveniëerd, zal een patiënt met dit hemodynamisch patroon spoedig overlijden aan verstikking welke kan optreden bij longoedeem.

Als de student ingrijpt in het model kort na het tijdstip waarop de hartinsufficiëntie optrad en een digitalis therapie start ( $\text{DIGI} = 1.1\text{E}$ ), kan hij deze patiënt vrijwaren van de kans op oedeem. Een diu-reticum kan hierbij nog een eventuele toename van het extracellulaire vocht reduceren.

In deze simulatie kan tenslotte ook nog worden geëxperimenteerd met een vaatverwijder (VASCON), tesamen met een digitalis therapie.

### Hypertensie

In figuur 4.4 wordt een door een renale arteriële constrictie



Figuur 4.4. : Casus hypertensie. Op dag 1 wordt RARB = 1.22E. Na 6 dagen is de gemiddelde bloeddruk (AP) 120 mmHg en de totale perifere weerstand (TPR) verhoogd (0.0235 mmHg.min/ml).

- Diureticum therapie (DI = 0.9E) geeft een normale AP en CO en een tijdelijke verhoogde diurese op dag 15.
- Sympathicoliticum therapie (BLOCK = 0.65) geeft een normale AP en een afgenomen totale perifere weerstand (TPR).
- Een vaatverwijder alleen (VASCON = 0.5) geeft slechts 1 à 2 dagen een bloeddrukverlaging. Tegelijkertijd is CO langdurig verhoogd (hoger dan de ingestelde maximale waarde).

Schaalindeling als bij figuur 4.2.

(RARB = 1.2E) na 7 dagen een stabiele hoge bloeddruk geïnitieerd. We hebben hier te maken met een simulatie van een nierarteriestenose. De excretoire functie van de nier neemt af en er treedt een vloeistof-retentie op. Door het toegenomen hartminuutvolume (CO) verhoogt de gemiddelde arteriële bloeddruk (AP) en via de autoregulatie wordt een verhoging van de totale perifere weerstand TPR veroorzaakt. (Op  $t = 7$  dagen: AP = 120 mmHg; CO = 5100 ml/min; TPR = 0.023 mmHg.min/ml; UO = normaal; HR = normaal).

De student kan deze vorm van hypertensie, veroorzaakt door een arteriële nierstenose, met 3 antihypertensiva of een combinatie van deze behandelen.

1. een diureticum
2. een vaatverwijder
3. een sympathicolyticum

Door acute nierinsufficiëntie (renale massa (RM) verlagen tot 0.1E) of door een feochromocytoom (PHEO) kan ook hypertensie worden gesimuleerd. Deze casusbeschrijving beperkt zich echter tot een arteriële nierstenose. In het geval de student kiest voor een diureticum als antihypertensivum dient hij bij een bloeddruk van 120 mmHg (norm: 100 mmHg) te kiezen voor DI = 1.0E, waardoor de patiënt na ongeveer 2 dagen weer normotensief wordt (AP = 100 mmHg).

In het geval de keus gemaakt wordt voor een vaatverwijder, die niet op de nier werkt, is 0.15E voldoende om de bloeddruk (VASCON = 0.15E) enkele dagen normaal te houden (AP = 100 mmHg). Het hartminuutvolume is hierbij verhoogd. Het leidt echter niet tot een permanente bloeddrukdaling. Bij een sympathicolyticum als antihypertensivum is 0.65E voldoende om de bloeddruk na 7 dagen normaal te laten worden (BLOCK = 0.65E). Het hartminuutvolume is hierbij wel sterk verhoogd (CO = 5400 ml/min).

In de appendices wordt een reeks voorbeelden van casussen gegeven zoals die in het kader van diverse blokken aan de studenten worden aangeboden.

### Discussie

Het model van CARDIO is als een van de eerste, naast AORTA, geïmplementeerd in het RL-computersimulatiesysteem. Met dit simulatieprogramma



is ervaring in enkele blokken opgedaan m.n. in de keuzeblokken farmacologie en hart en longen, in het blok moeheid (3.2.) en in het blok pijn op de borst (3.3). Er is door diverse medewerkers, waaronder studentassistenten casuïstiek ontwikkeld, waaronder casus m.b.t. een hartinfarct, hypertensie en therapieën bij diverse aandoeningen. Het op deze manier presenteren van een taak in de vorm van een patiëntencasus is noodzakelijk gebleken om in de 2 uur dat studenten, gemiddeld, in een blok een computersimulatieprogramma gebruiken, zij 1 of hooguit 2 problemen goed aan de orde kunnen stellen. De casus licht en zwaar hartinfarct geeft meestal aanleiding om daarna of tijdens de loop van het programma na te kijken hoe het lichaam een hartinsufficiëntie kan compenseren door vocht vast te houden. Indien de digitalis therapie ontbreekt of onvoldoende is, loopt de student het risico te maken te krijgen met de melding dat zijn patiënt op een zeker moment "last van dikke voeten" krijgt.

De casus hypertensie geeft de student vaak aanleiding om werkingsmechanismen van antihypertensiva nader te bestuderen. Belangrijk bij deze casus is voor de studenten ook het leren omgaan met enige aspecten van dosiswerkingsrelaties bij antihypertensiva en dat vaatverwijders chronisch niet als een monotherapie kunnen functioneren bij hypertensie. Het computersimulatieprogramma CARDIO heeft verschillende versies gekend. Met name bij de twee-terminal versies is veel geëxperimenteerd met het computersimulatiesysteem om te bestuderen hoe het systeem bij de studenten overkwam en om te kijken waar knelpunten lagen. Met het computersimulatieprogramma CARDIO is ook veel geëxperimenteerd en het is frequent aan externe en interne deskundigen gedemonstreerd om discussies en adviezen over de opzet van het systeem te verkrijgen (Min et al., 1981).

Het programma is door meer dan vijftig studenten in 6 periodes vanaf mei 1980 gebruikt.

In de appendices 4.4. t/m 4.7 wordt de casuïstiek getoond zoals in het studiejaar 1981/1982 in het onderwijs werd gepresenteerd.

## Referenties

- Coleman, T.G., R.D. Manning, R.A. Norman Jr., A.C. Guyton,  
Control of cardiac output by regional blood flow distribution.  
*Ann.Biomed.Eng.* 2, 149 (1974).
- Coleman, T.G.,  
Computer analysis of overall control of the circulation. Internal  
paper; Dept. Physiol. Bioph., University of Mississippi (1977).
- Coleman, T.G.,  
A mathematical model of the human body in health, disease, and  
during treatment. *Proc.Joint Automatic Control Conference* 4, 77  
(1978).
- Coleman, T.G.,  
Notes on a mathematical model of overall control of the circulation.  
Internal paper, Dept. Physiol. Bioph., University of Mississippi  
(1979).
- Guyton, A.C., T.G. Coleman, H.J. Granger,  
Circulation: overall regulation. *Ann.Rev.Physiol.* 34, 13 (1972).
- Guyton, A.C., T.G. Coleman, A.W. Cowley Jr., R.D. Manning Jr.,  
A system analysis approach to understanding long-range arterial  
blood pressure control and hypertension. *Circ.Res.* 35, 159 (1974).
- Guyton, A.C.,  
Textbook of medical physiology. Saunders Comp., Philadelphia (1976).
- MACMAN  
Computer simulation of heart and blood circulation. Manual McMasters  
University, Hamilton (1976).
- Min, F.B.M., H. van Kan, H.A.J. Struyker Boudier,  
Computer simulation programs in problem oriented medical learning  
at the University of Limburg. Symposium on Computer Assisted  
Learning (1981), Leeds (Ed. P.R. Smith). *Comput.Educ.* 6, 153 (1982).
- Struyker Boudier, H.A.J., K.H. Rahn,  
Systeemanalyse van de bloeddrukregulatie; het sympathische zenuw-  
stelsel en hypertensie. *Ned.T.Geneesk.* 123, 860 (1979).

## Literatuurlijst

- Boyers, D.G., J.G. Cuthbertson, J.A. Luetscher,  
Simulation of the human cardiovascular system: a model with normal  
responses to change posture, blood loss, transfusion, and autonomic  
blockade. *Simulation* 6, 197 (1972).
- Gordon, M.S., A. Gordon, A.C. DeLeon, R.A. Waugh, J.M. Felner,  
A.D. Forker, I.H. Gessner, J.W. Mayer, D. Patterson,  
"Harvey", the cardiology patient simulator: pilot studies on  
teaching effectiveness. *Am.J.Cardiol.* 45, 791 (1980).
- Green, J.F., A.P. Jackman,  
A simulation study of transient changes in splanchnic and peripheral  
blood flows in the dog after a volume load. *Ann.Biomed.Eng.* 3, 315  
(1975).
- Guyton, A.C., A.W. Crowley Jr.,  
Cardiovascular physiology II. (International review of Physiology 9).  
Univ. Park Press, Baltimore (1976).
- Houki, N.,  
A simulation study of coronary circulatory system - a theoretical  
analysis of intramyocardial flow distribution mechanism. *Jpn.Circ.J.*  
41, 1293 (1977).
- Johnson, D.C.,  
A program to teach and demonstrate cardiovascular control through  
simulation. *Physiologist* 16, 636 (1973).

Kitney, R.I.,

A nonlinear model for studying oscillations in the blood pressure control system. J.Biomed.Eng. 1, 89 (1979).

Laxminarayan, S., P. Sipkema, N. Westerhof,

Characterization of the arterial system in the time domain. IEEE-Trans.Biomed.Eng. 25, 177 (1978).

Levy, M.N., H. Zieske,

Factorial analysis of the cardiovascular responses to carotid sinus nerve stimulation. Ann.Biomed.Eng. 4, 111 (1976).

Luczak, H., F. Raschke,

Regelungstheoretisches Kreislaufmodell zur Interpretation arbeits-physiologischer und rhythmologischer Einflüsse auf die Momentanherzfrequenz: Arrhythmie. Biol.Cybern. 18, 1 (1975).

Miller, C.E., S. Thompson, J. Lozar,

A theoretical evaluation of cardiac output as a function of mean arterial pressure in the human cardiovascular system. J.Theor. Biol. 63, 89 (1976).

Ruigt, G.S.F., M. Woerlee,

Een model van de regeling en de dynamica van de vochtopname bij de mens; aanpassing van de vochtbalansregeling van een computer-model van de bloedcirculatie. Rijksuniversiteit Utrecht, Vakgroep theoretische biologie, Utrecht (1978).

Sagawa, K.,

Critique of a large-scale organ system model: Guytonian cardiovascular model. Ann.Biomed.Eng. 3, 386 (1975).

Sato, I., Y. Hasegawa, K. Hotta,

System analysis of heart rate control in man. J.Appl.Physiol. 41, 790 (1976).

Sato, T., M. Shirataka, N. Ikeda, F.S. Grodins,

Steady-state systems analysis of hepatic hemodynamics in the isolated perfused canine liver. Am.J.Physiol. 233, R188 (1977).

Struyker Boudier, H.A.J. (Red),

Regulatie van de bloeddruk. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, Utrecht (1979).

## HOOFDSTUK 5 .

### Computersimulatieprogramma FLUIDS

#### Onderwijskundig doel

Het computersimulatieprogramma FLUIDS stelt studenten in staat te experimenteren met een model van de water- en elektrolyethuishouding en de regulatie van de ademhaling en de daaraan ten grondslag liggende fysiologie en pathofysiologie. Het bestaat uit de compartimenten: hart- en vaatstelsel, longen, intra- en extracellulaire vloeistofruimtes, zenuwreflexen, de nier en een aantal hormoonsystemen met een invloed op de nierfunctie. In sommige opzichten valt het samen met het model CARDIO, maar het is op belangrijke onderdelen veel uitgebreider. Het programma simuleert ook een experimentele laboratoriumomgeving, zodat onderzoek kan worden verricht naar de water- en zouthuishouding en de regulatie van de ademhaling onder allerlei omstandigheden. Studenten hebben als het ware de beschikking over een proefpersoon, waarbij ze een hele serie experimenten kunnen doen. Zo kan b.v. langdurig dorsten, zweten of excessief water- of zoutverlies worden nagebootst. Ook kan een verandering in de zuurstof of kooldioxidefractie in de inademingslucht worden nagebootst. Verder kunnen stoornissen in de zuur-base-evenwichten en de nierfunctie worden gesimuleerd. Naast deze ziek-makende ingrepen zijn therapeutische handelingen mogelijk, b.v. aanleggen van infusen van diverse samenstellingen, het laten inademen van extra zuurstof of het toedienen van een diureticum. Betreffende de glucosehuishouding is het mogelijk een glucosetolerantietest uit te voeren. Ondanks de complexiteit van het model vinden studenten gemakkelijk hun weg in dit simulatieprogramma. Het accent ligt op de vrije exercitie met dit programma om op die manier al doende gevoel te ontwikkelen voor de wijze waarop dit complexe fysiologisch dynamisch systeem werkt.

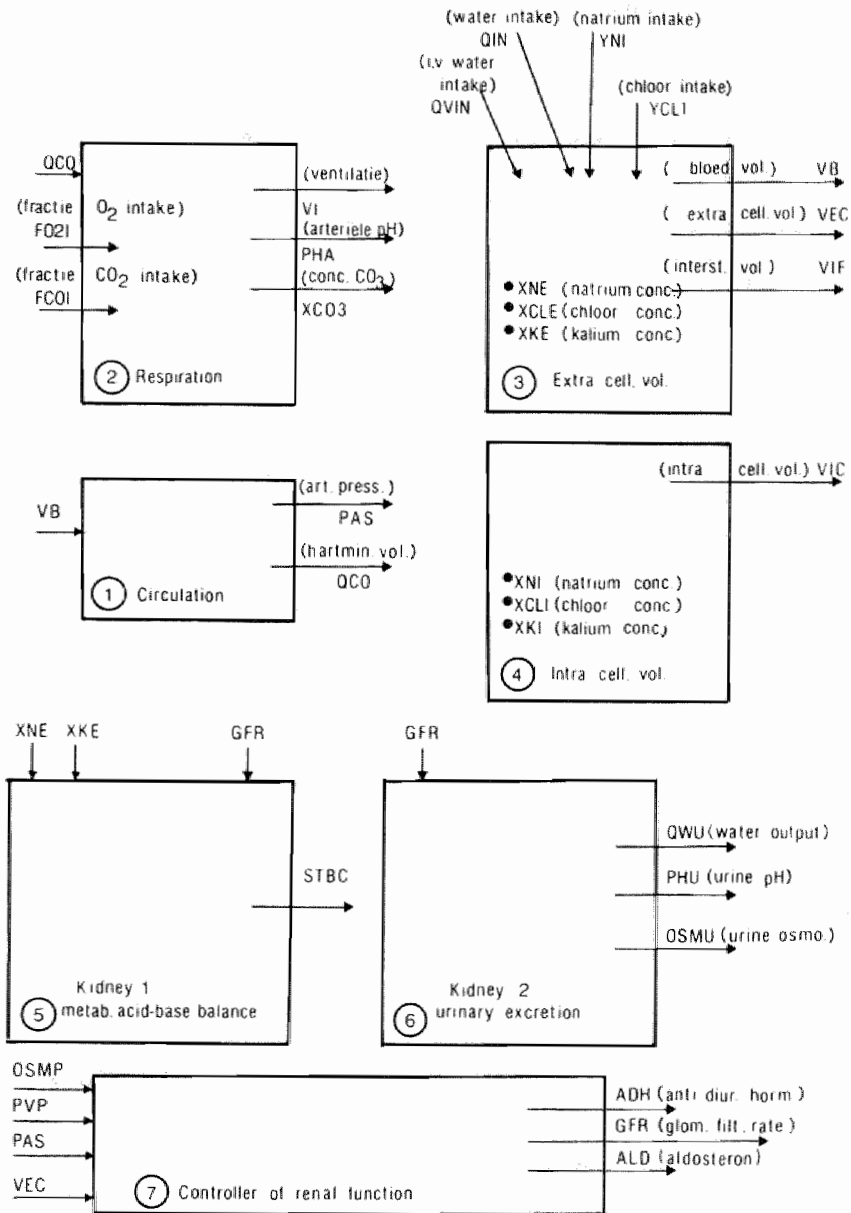
#### Model van de water- en elektrolyethuishouding

Het model van het computersimulatieprogramma FLUIDS is een model van de water- en elektrolyethuishouding van een gezonde mannelijke persoon van 55 kg. Het model van de regulatie van de lichaamsvloeistoffen is ontworpen door Ikeda, Marumo, Shiratako en Sato in 1979 en bouwt voort op publicaties en modellen van o.a. Guyton (1972) en Blaine (1972)

(Blaine, 1972; Guyton et al., 1972; Ikeda et al., 1979).

Er zijn door ons 3 modellen m.b.t. de electroliehuishouding onderzocht op hun geschiktheid in het onderwijs; het model van Guyton et al. (1972), MACPEE en PACPUF van Dickinson et al. (1972). Het model van Guyton et al. kent een uitgebreid cardiovasculair systeem met gedetailleerde beschrijving van de microcirculatorische dynamica, hetgeen bij het model van Ikeda zeer minimaal is gehouden. Hoewel het model van Guyton blokken bevat waar de extracellulaire natrium- en kaliumconcentraties berekend worden als functie van de inname van natrium en kalium, de renal excretie, de aldosteronconcentratie, de hoeveelheid gedronken vloeistof en het plasma-volume leek het model van Ikeda iets geavanceerder. Guyton's model bevat overigens meer aspecten van Ikeda's model, maar is voor de studenten moeilijker toegankelijk (Guyton et al., 1972; Guyton, 1976).

Het model van het computersimulatieprogramma MACPEE van Dickinson et al. heeft een goed subsysteem voor wat de nierfunctie betreft. Er is rekening gehouden met de water- en eiwituishouding, urine-excretie, voedselopname en een ureum- en reninesysteem (handleiding MACPEE, 1978). Het model van het computersimulatieprogramma MACPUF van Dickinson et al. is zeer uitgebreid en wordt elders veel gebruikt in het onderwijs. Het is een van de best gedocumenteerde computersimulatieprogramma's die bestaan (handleiding MACPUF, 1977; Dickinson et al., 1977). De experimenten die men met MACPUF kan uitvoeren liggen op het terrein van effecten die verschillende niveaus van ventilatie kunnen hebben op de gehalten van de ademhalingsgassen in het bloed; van effecten die een kunstmatige shunt hebben; van effecten bij veranderende  $O_2$  en  $CO_2$  verhoudingen in de inademingslucht; van effecten die inspanning met zich mee brengt; van effecten op extreem hoge inspanning (Dickinson 1972; Dickinson et al., 1979). Ook anderen hebben zich met dit soort modellen, o.a. Sato (1976) en Milhorn (1976) bezig gehouden (Forster, 1970; Bergman, 1977; Cobelli, 1982). Wij wilden echter vrijheid tot veranderen van het model en hebben daarom gekozen voor het model van Ikeda et al. Het model van Ikeda bestaat uit de volgende subsystemen: de circulatie, de ademhaling, de nierfunctie en de inter- en extracellulaire vloeistofcompartimenten. Het bestaat uit 30 integraalvergelijkingen plus andere algebraïsche vergelijkingen. In totaal bevat het ruim 270 variabelen. De water- en zouthuishouding kent een groot verschil tussen verschillende individuen en ook tussen de geslachten. Toch kan er gesproken worden van normaal-



Figuur 5.1: Blokschema van het model van Ikeda et al. van de water- en electroliehuishouding. De pijlen die de blokken binnen gaan zijn interventiemogelijkheden, de pijlen die de rand van de blokken raken zijn ingangsvariabelen en pijlen die de blokken verlaten zijn uitgangsvariabelen. Zie voor een verklaring van de modelgrootheden de appendices 5.2 en 5.3.

waarden. Bij dit model van een jongeman van 55 kg is het lichaamswater verdeeld over drie grote compartimenten: de intracellulaire (20 l), de interstitiële (8.8 l) en de intravasculaire ruimte (2.2 l). Het relatief geringe transcellulaire water (hersenvocht, vocht in maagdarmkanaal, oogkamervocht, synoviaalvocht e.d.) is buiten beschouwing gelaten en speelt alleen in het totale gewicht een rol. Het extracellulaire volume is 11 l en het bloedvolume 4 l. De samenstelling van het bloedplasma, interstitiële vloeistof en extracellulaire vloeistof voor wat betreft de opgeloste geïoniseerde stoffen en de moleculaire opgeloste stoffen of gassen, is zeer specifiek (Reed en Sheppard, 1977). De samenstelling is gegeven in tabel 5.1.

Tabel 5.1: De normale waarden van ionenconcentraties e.a. in het extracellulaire en intracellulaire vloeistofcompartiment in het computersimulatieprogramma FLUIDS (Guyton, 1976; Ikeda et al., 1979).

<u>Extracellulaire concentraties:</u>		<u>Intracellulaire concentraties:</u>
Natrium $\text{Na}^+$	140 mEq/l	10 mEq/l
Chloor $\text{Cl}^-$	104 mEq/l	4 mEq/l
Kalium $\text{K}^+$	4.5 mEq/l	140 mEq/l
Calcium $\text{Ca}^{++}$	5 mEq/l	$<<10^{-3}$ mEq/l
Magnesium $\text{Mg}^{++}$	3 mEq/l	58 mEq/l
Bicarbonaat $\text{HCO}_3^-$	24 mEq/l	10 mEq/l
Fosfaat $\text{PO}_4^{---}$ etc.	1.1 mEq/l	75 mEq/l
Sulfaat $\text{SO}_4^{--}$	1 mEq/l	2 mEq/l
Glucose	6 mEq/l	0 mEq/l
Ureum	2.5 mEq/l	2.5 mEq/l

Er zijn tal van regelmechanismen om veranderingen van de concentraties in het extra- en intracellulaire vloeistofcompartiment zo klein mogelijk te houden. Een belangrijke rol hierbij speelt de nier, die het volume en de colloïd osmotische druk van vloeistofruimten regelt. Daarnaast is er ook een regelmechanisme voor de zuurgraad, voor de stabilisering van de bloedgasspanning van  $\text{O}_2$  en  $\text{CO}_2$ , voor de stabilisering van de ionensamenstelling en voor de stabilisering van het glucosegehalte (Reed en Sheppard, 1977; Bernards en Bouman, 1979; Smith, 1980). Het model kent 7 te onderscheiden delen waartussen relaties bestaan zoals in figuur 5.1 in grote lijnen is aangegeven. In deze figuur zijn ook

enkele interventies, die mogelijk zijn in dit model, aangegeven. Zie ook appendix 5.2 voor een overzicht van belangrijke interventies.

1. *Cardiovasculair systeem.* Het cardiovasculaire systeem is teruggebracht tot een minimaal noodzakelijk functionele eenheid voor het hartminuutvolume en de gemiddelde arteriële bloeddruk die in dit model slechts afhangen van het bloedvolume, de elasticiteit van het vaatstelsel en perifere vaatweerstand. Doordat dit cardiovasculaire deel zo minimaal is (gehouden), kunnen simulaties van cardiovasculaire aandoeningen bij dit model moeilijk worden uitgevoerd.

2. *Ademhalingssysteem.* Het regelsysteem van de ademhaling is bij dit model een functionele eenheid waarbij de ventilatie afhangt van de pH, de  $\text{CO}_2$ - en de  $\text{O}_2$ -spanning in het arteriële bloed. De pH van het bloed wordt bepaald door het gehalte aan vrij opgeloste  $\text{CO}_2$  en het gehalte aan  $\text{HCO}_3^-$ . Hierbij geldt de vergelijking van Henderson-Hasselbalch. Het hemoglobine buffersysteem kan door opnemen of afgeven van  $\text{H}^+$ -ionen de pH van het bloed constant houden ondanks dat er situaties zijn waar een grote of snelle verhoging of vermindering van  $\text{H}^+$ -ionen plaatsvindt. De pH in het bloed wordt in belangrijke mate bepaald door aminozuren waaruit eiwitten zijn opgebouwd. Dit buffersysteem van  $\text{H}^+$ -ionen reguleert de pH rond 7.4 (iso-electrisch punt). Een ander buffersysteem voor de pH is de bicarbonaatbuffer. Voor het goed functioneren van dit systeem dient wel het  $\text{CO}_2$  overschot goed te worden afgevoerd via de longen.

3. *Extracellulaire vloeistofcompartiment.* In dit deel van het model wordt met name de regulatie van de vloeistofvolumina gesimuleerd. De opgeloste ionenconcentratie in het extracellulaire vloeistofcompartiment hangt ten nauwste samen met de hoeveelheid water die het lichaam opneemt en weer uitscheidt. Het vloeistofvolume in het extracellulaire compartiment wordt bepaald door de hoeveelheid water die oraal of intraveneus wordt toegediend en door het verlies aan vloeistof via de urine en zweet. Voor de concentraties van de opgeloste stoffen geldt dat inname hiervan meestal via het voedsel en het maagdarmkanaal tot stand komt. Ook intraveneuze toediening per infuus is in dit model mogelijk. Bij dit model zijn alle innamen gemiddeld over 24 uur genormaliseerd op bepaalde referentiewaarden per minuut.

4. *Intracellulaire vloeistofcompartiment en elektrolyten.* In dit deel van het model heeft Ikeda et al. het intracellulaire vloeistof-



volume, de osmotische actieve stoffen in de intra- en extracellulaire ruimten en de intracellulaire zuur-base balans ondergebracht o.a. natrium, kalium, chloor, glucose, ureum en mannitol. De verandering in de extracellulaire natrium hoeveelheid (ZNE) wordt door Ikeda et al. als volgt gesteld:

$$d(ZNE)/dt = \text{inname van Na (YNIN)} - \text{excretie van Na (YNU)}$$

+toename van Na, in ruil voor  $H^+$ -ionen de cel in.

en de verandering van de kalium hoeveelheid in de extracellulaire ruimte (ZKE) als volgt:

$$d(ZKE)/dt = \text{inname van K (YKIN)} - \text{excretie van K (YKU)}$$

+toename van K, in ruil voor  $H^+$ -ionen de cel in

-K dat de cel ingaat i.v.m. glucose metabolisme en insulinesecretie.

Het ureum reabsorptiemechanisme in dit model is passief waarbij is aangenomen dat ongeveer 60% van de gefiltreerde hoeveelheid uiteindelijk wordt uitgescheiden. De plasma osmolaliteit (OSMP) wordt in het model afhankelijk gesteld van de natrium, kalium, chloor, glucose, ureum en mannitol concentraties, alsmede een constante factor voor de overige osmotisch actieve stoffen.

5/6/7. *De nier.* De renale uitscheiding voor bicarbonaat, calcium, magnesium, fosfaat en organische zuren zijn in dit model functies van de glomerulaire filtratiesnelheid en de concentraties van deze ionen. In de glomerulus wordt langs fysische weg een hoeveelheid vocht uit het plasma gefiltreerd. De bloeddruk is in dit model de drijvende kracht. In de peritubulaire capillairen komt daarna, selectief, het grootste deel van het filtraat weer in het plasma. Het kalium- en natriumtransport is actief, het gaat zowel tegen de concentratiegradiënt als de elektrische gradiënt in. De negatieve ionen zoals chloor diffunderen passief, behalve het bicarbonaat. Het transport van water vindt alleen plaats als er een osmotische drijvende kracht is. Het model tracht de osmolaliteit van het plasma en de urine constant te houden. Hierbij spelen chemoreceptoren een belangrijke rol. Het actieve transport van ionen en het transport van water staat onder invloed van hormonen. In dit model wordt het actieve natriumtransport bevorderd door aldosteron dat daarmee natrium vasthoudt (reabsorbeert) en kalium uitscheidt. De uitscheiding van water kan worden geremd door het anti-diuretisch hormoon.

## Opbouw van het model

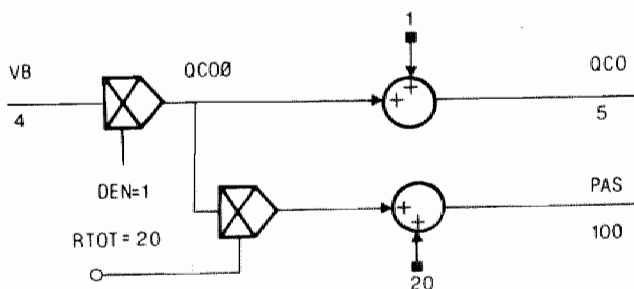
Het model dat aan het computersimulatieprogramma FLUIDS ten grondslag ligt is ontworpen door Ikeda en medewerkers in 1979. Dit model is niet in eerste instantie gemaakt t.b.v. het onderwijs, maar voor onderzoek. Hier wordt volstaan met de beschrijving van de meest essentiële onderdelen uit de verschillende blokken. De volledige listing wordt gegeven in appendix 5.6.

## De circulatie

Het hartminuutvolume (QCO) is slechts afhankelijk van het bloedvolume (BV) en bepaalt samen met de totale perifere weerstand (RTOT) de gemiddelde arteriële bloeddruk (PAS). In FORTRAN ziet dit deel van het model er als volgt uit:

```
QCO0=VB
QCO=QCO0+1
PAS=QCO*RTOT+20
PVS=QCO/KR-10.33
PAP=QCO*RTOP+8
PVP=QCO/KL-16
```

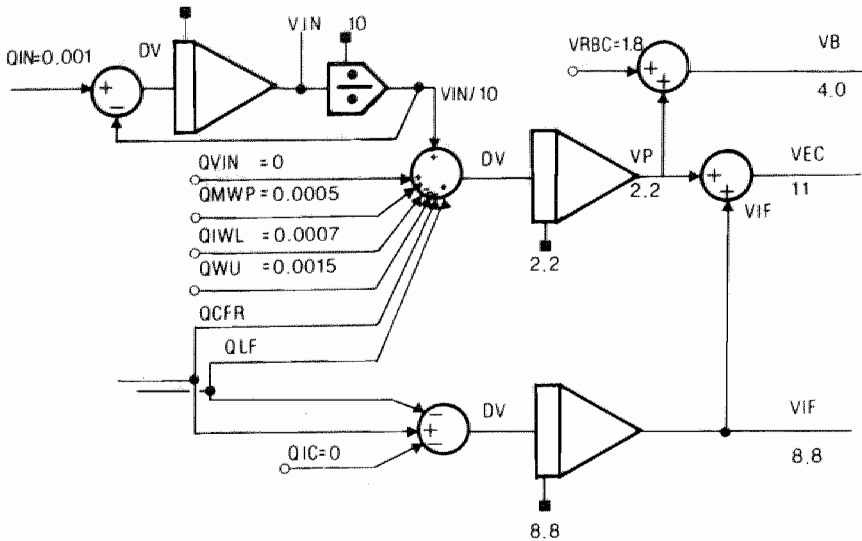
De analoge notatiewijze is:



## De vloeistofvolumina

Het plasmavolume (VP) wordt bepaald door de hoeveelheid water die intraveneus wordt toegediend (QVIN), de hoeveelheid die oraal door het lichaam wordt opgenomen (QIN), de hoeveelheid water die het lichaam verlaat via de urine (QWU) en o.a. nog door de hoeveelheid water die door zweten het lichaam verlaat (QIWL) en dat wat metabool gevormd wordt (QMWP).

De analoge notatiewijze is als volgt:



en in FORTRAN:

```

DV=QIN-VIN/10
VIN=VIN+DV*DT
DV=VIN/10.+QVIN+QMWP-QIWL-QWU
VP=VP+DV*DT
VB=VP+VRBC
VEC=VP+VIF
HT=VRBC/VB
DV=QCFR-QLF-QIC
VIF=VIF+DV*DT

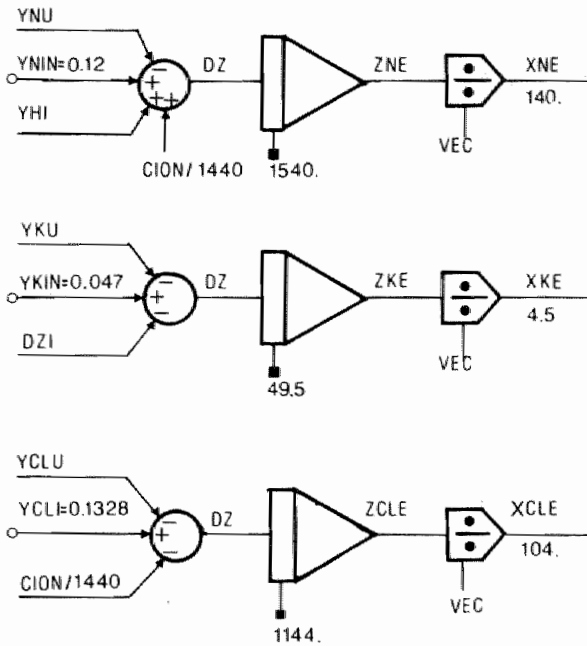
```

Uit het plasmavolume wordt uiteindelijk het bloedvolume (VB) en het extracellulair vloeistofvolume (VEC) bepaald. Het interstitieel vloeistofvolume (VIF) wordt op soortgelijke wijze berekend.

#### De natrium-, kalium en chloorconcentraties

De natriumconcentratie in de extracellulaire vloeistof (XNE) hangt af van de hoeveelheid water in het extracellulaire compartiment (VEC) en de absolute hoeveelheid natrium (ZNE). De absolute hoeveelheid natrium is o.a. een functie van de gemiddelde dagelijkse natrium opname (YNIN) en de hoeveelheid die het lichaam via de urine verlaat (YNU). Voor kalium (XKE, ZKE, YKIN, YKU) en chloor (XCLE, ZCLE, YCLI, YCLU) geldt hetzelfde.

Het analoge schema is:



In FORTRAN:

```
DZ=YNIN-YNU+YHI+CION/1440
ZNE=ZNE+DZ*DT
XNE=ZNE/VEC
```

en

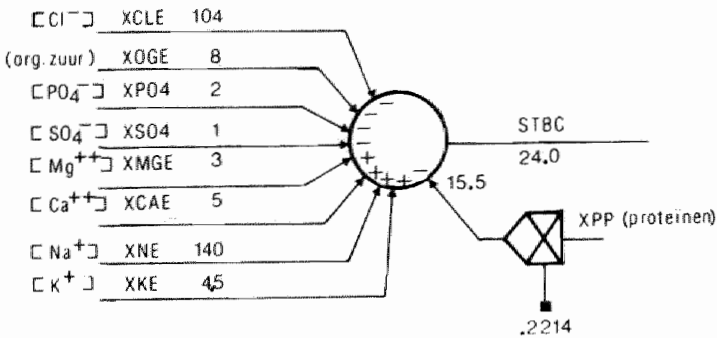
```
DZ=YKIN-YKU-DZI
ZKE=ZKE+DZ*DT
XKE=ZKE/VEC
```

en

```
DZ=YCLI-YCLU+CION/1440
ZCLE=ZCLE+DZ*DT
XCLE=ZCLE/VEC
```

Het model is ook zo opgebouwd voor calcium, magnesium, glucose, bicarbonaat, fosfaat, sulfaat, ureum, mannitol, andere organische zuren en eiwitten.

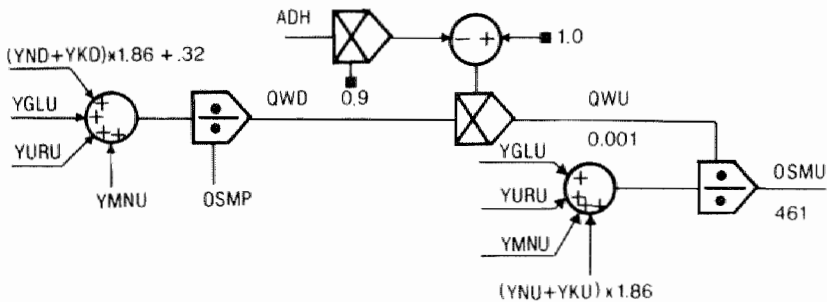
De standaard bicarbonaat concentratie bij  $pH=7.4$  (STBC) wordt in dit model gedefinieerd als het verschil van de concentraties kationen en anionen (in het ECF), anders dan die van bicarbonaat.



### Nier en urine

De osmolaliteit van de urine (OSMU) wordt bepaald door de urine-output (QWU), de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en het antidiuretisch hormoon (ADH).

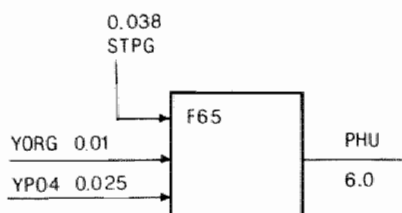
Het analoge schema:



In FORTRAN:

```
GFR=GFR*CPRX*THDF
YKD=XKE*GFR*.5*.9+.0178*ALD*XKE
YNH=XNE*GFR*.5
YND=YNH*.9-.09*ALD
QWD=((1.86*(YND+YKD)+YGLU+YURU+YMNU+.32)/OSMP
QWU=QWD*(1-.9*ADH)
OSMU=(1.86*(YNU+YKU)+YGLU+YURU+YMNU)QWU
```

De pH van de urine (PHU) wordt berekend uit o.a. de renale klaringssnelheid van organische zouten (YORG) en de renale klaringssnelheid van fosfaat (YPO4).



In FORTRAN:

```

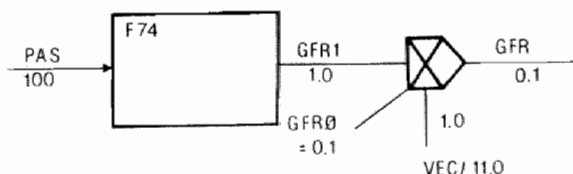
A=STPG-YPO4
B=A*(CPO4+CORG)-(CPO4*YPO4+CORG*YORG)
C=CPO4*CORG*(A-YPO4-YORG)
D=B*B-4.*A*C
IF(D.LE.0.00001)D=0.00001
HU=.5*(-B+SQRT(D))/A
IF(HU.GT.1.E-4)HU=1.E-4
IF(HU.LT.1.E-8)HU=1.E-8
PHU=-ALOG10(HU)

```

#### De glomerulaire filtratiesnelheid

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is hier slechts een functie van de gemiddelde arteriële bloeddruk (PAS) en het extracellulaire vloeistofvolume (VEC).

Analoge schema:



In FORTRAN:

```

X=PAS
IF(X.LT.40.)GFR1=0
IF((X.GE.40.).AND.(X.LT.80.))GFR1=0.02*X-.8
IF((X.GE.80.).AND.(X.LT.100.))GFR1=.0005*(X-100.)**2+1.
IF(X.GE.100.)GFR1=1
GFR=GFR0*GFR1*VEC/11.0

```

#### De ademhaling

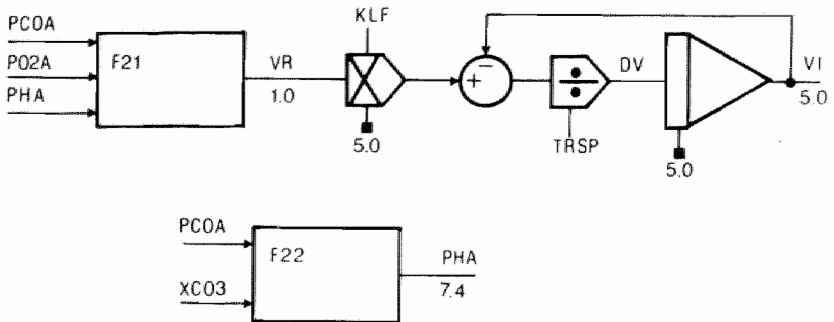
De ventilatie (VI) wordt bepaald door de CO<sub>2</sub>-druk (PCOA), de O<sub>2</sub>-druk (PO<sub>2A</sub>) en de pH van het arteriële bloed (PHA).

De pH in het arteriële bloed (of in de alveoli) (PHA) wordt berekend via de Henderson-Hasselbalch vergelijking:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{S.P}_{\text{CO}_2}}$$

Hierbij is  $\text{S.P}_{\text{CO}_2}$  het vrij opgeloste gehalte  $\text{CO}_2$  in het bloed ( $\text{PCOA}$ ) en  $[\text{HCO}_3^-]$  het gehalte  $\text{HCO}_3^-$  in het bloed ( $\text{XCO}_3$ ).

De analoge notatiewijze is:



En in FORTRAN:

```

IF (PO2A.LT.33.)PO2A=33
VR=.22*10.** (9.-PHA)+.262*32.-18.238
$+.2125*(1.+17./(PO2A-32.))*(PCOA-32.)
IF (VR.LE.0.)VR=0.02
DV=(5.0*VR*KLF-VI)/TRSP
VI=VI+DV*DT
PHAA=XCO3/(.03*PCOA)
PHA=6.1+ALOG10(PHAA)

```

## Resultaten

Het computersimulatieprogramma FLUIDS meet en registreert in zijn uitgangspositie 8 belangrijke variabelen.

1. QWU	Urine output	0.0015 l/min
2. VEC	Extracellulair volume	11 liter
3. OSMO	Osmolaliteit in het plasma	287 mOsm/l
4. PAS	Gemiddelde arteriële bloeddruk	100 mmHg
5. VP	Plasmavolume	2.2 liter
6. VIC	Intracellulaire volume	11.0 liter
7. VIF	Interstitieel volume	8.8 liter
8. STBC	Standaard bicarbonaat bij pH=7.4	24 mEq/l

Bij deze waarden geldt wel dat er geen enkele interventie in het model heeft plaatsgevonden en er sprake is van een steady state. In de hier beschreven casuïstiek m.b.t. dorsten, zweten, drinken en infusen spelen vaak andere variabelen een belangrijke rol en het is dan ook mogelijk om bij elke casus maximaal 8 andere, willekeurige variabelen te meten en te registreren. Indien enkele van deze variabelen boven of onder een kritische waarde komen zoals aangegeven in tabel 5.2, worden de studenten door een bericht daarop geattendeerd.

## Dorsten

Een belangrijke simulatie is de proefpersoon (c.q. het model) gedurende lange tijd water te onthouden. Daartoe kan de waterinname (QIN) die normaal 0.0015 liter/min (dat overeenkomt met 90 ml/uur) is tot 0 worden gereduceerd (zie casus 5 en 6; appendix 5.4, taak 1).

In figuur 5.2 is te zien dat het plasma volume (VP) en het extracellulair volume (VEC) langzaam minder worden. De kalium- en natriumconcentraties worden constant door een stijging van het antidiuretisch hormoon (ADH) waardoor de nier vocht gaat vasthouden en de urineproductie (QWU) afneemt. De osmolaliteit van de urine (OSMU) neemt dus toe.

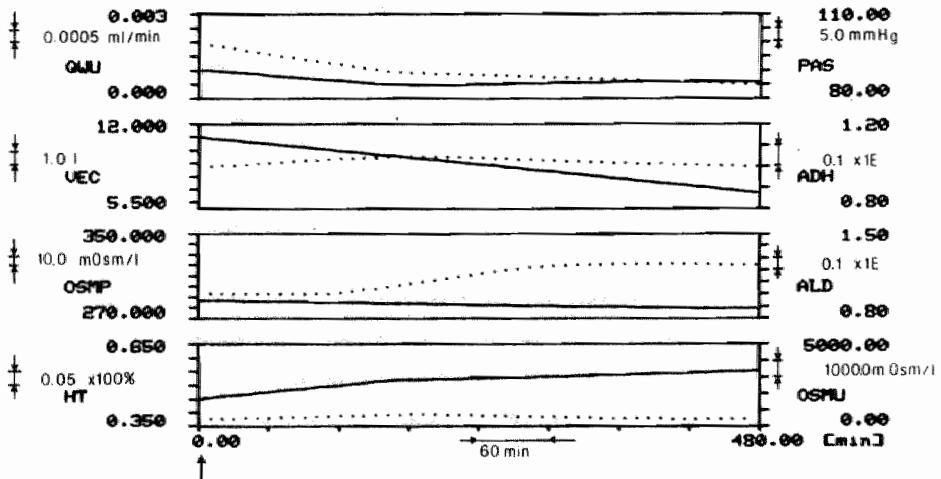
## Dorsten, zweten en zoutverlies

Als er tegelijkertijd met het dorsten ook vochtverlies (QIWL) en veel zoutverlies (via YNIN en YCL1) is, ontstaat het beeld dat te zien is in figuur 5.3. Gedurende de simulatietijd is de waterinname  $QIN=0$  liter/min en de snelheid waarmee vocht aan het lichaam wordt onttrokken (QIWL) toegenomen van 0.0007 liter/min tot 0.008 liter/min



Tabel 5.2: Lijst met symptomen die voorkomen in het computersimulatie-programma FLUIDS. Aangegeven is boven en onder welke waarde een variabele moet komen om een signaal c.q. boodschap te kunnen geven naar de student toe.

$6.95 < PHA < 7.05$	Uw patiënt krijgt last van stuipen
$PHA < 6.95$	Uw patiënt raakt in een coma
$PHA < 6.9$	Uw patiënt ademt niet meer
$PHA < 6.8$	Uw patiënt is overleden... Heeft U een goede advocaat?
$XKE \geq 9.5$	Dokter, mijn hart ...(fibrilleren, hyperkaliëmie)...
$XKE \geq 7.0$	...(bij deze patiënt zult U een abnormaal ECG kunnen waarnemen...)...
$XKE \leq 2.5$	Dokter, ik voel me erg zwak worden
$XKE < 2$	Uw patiënt wordt te zwak om te kunnen ademhalen
$HT \leq 35$	Uw patiënt begint erg bleek te zien
$HT \leq 30$	Dokter, ik voel me de laatste tijd zo moc
$PAS < 85$	Dokter, ik voel me zo duizelig



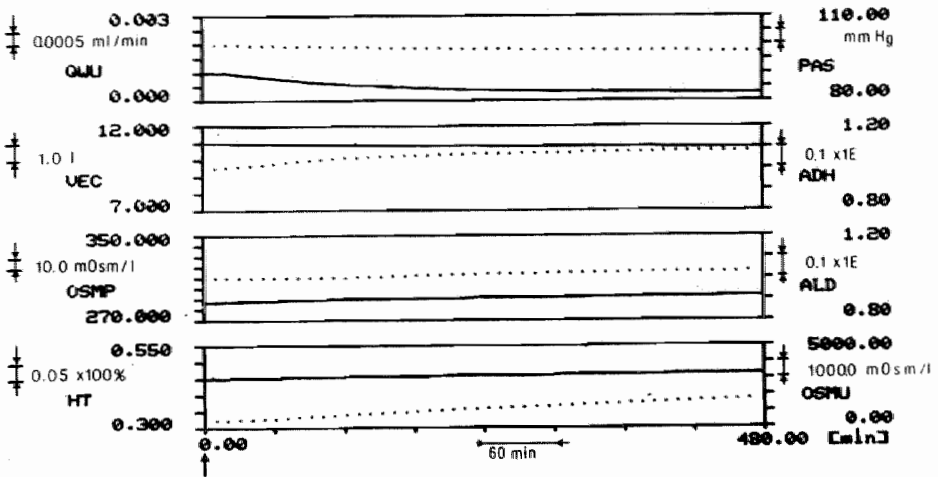
Figuur 5.2 Dorsten gedurende 8 uur ( $QIN = 0$  l/min).

Schaalinstelling: t-as van 0 t/m 8 uur

De variabelen die links vermeld staan langs de y-assen behoren bij de ononderbroken geregistreeerde grafieken en de variabelen die rechts vermeld staan bij de gestippeld geregistreeerde grafieken.

De namen van de variabelen worden o.a. in appendix 5.3 verklaard.

(dat overeenkomt met 0.5 liter/uur). De natrium- en chloorinname (YNIN en YCLI) die normaal 0.12 resp. 0.133 mEq/min zijn, zijn beide op -1.2 mEq/min gesteld. Duidelijk is te zien dat het ADH toeneemt en de urine-excretie sterk afneemt. De bloeddruk (PAS) daalt, in tegenstelling tot de simulatie in figuur 5.2 waarin de osmolaliteit van het plasma en de urine gering toeneemt.

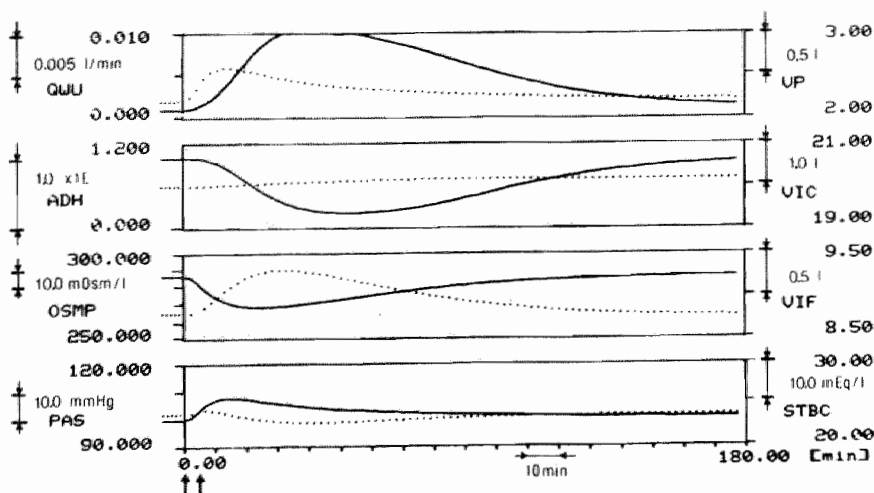


Figuur 5.3: Dorsten, zweten en zoutverlies (QIWL = 0.008 l/min, YNIN = -1.2 mEq/min en YCLI = -1.2 mEq/min). De inname van water is 0 (QIN = 0.0 l/min). De grafiekindeling is als bij figuur 5.2.

#### Waterinname

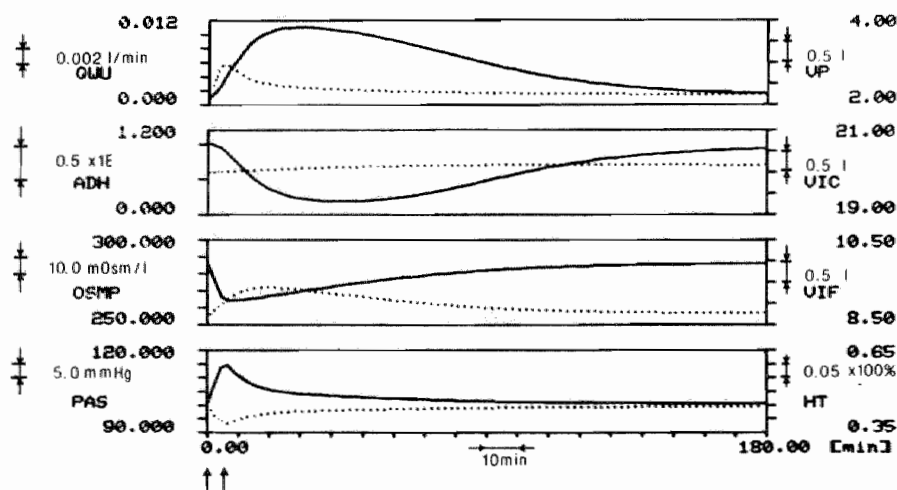
Waterinname kan bij het model op 3 manieren worden gesimuleerd: drinken, hypotoon infuus of een fysiologisch zout infuus. Er kan worden uitgegaan van een situatie waarin sprake is van uitdroging zoals bij de vorige experimenten. Tevens kan van een normale situatie worden uitgegaan. Als er gewoon water drinken wordt gesimuleerd door de waterinname (QIN), die normaal 0.0015 l/min is, te verhogen tot 0.2 l/min gedurende 5 minuten dan komt dat overeen met het drinken van 1 liter water.

Figuur 5.4 laat zien dat na een korte periode de variabelen weer hun normale waarden hebben gekregen. Het lichaam heeft tijdelijk een verhoogde diurese (QWU verhoogd).



Figuur 5.4: 1 Liter water drinken. QIN = 0.2 l/min gedurende 5 minuten. Alle variabelen komen binnen 3 uur weer op hun normale waarden. Er is een verhoogde diurese gedurende deze uren. De grafiekindeling is overeenkomstig de opmerking bij figuur 5.2.

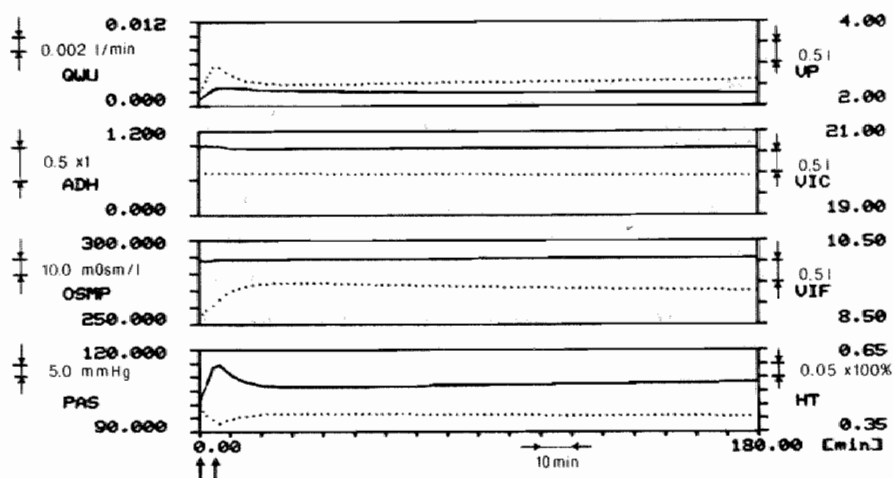
Figuur 5.5 laat de gevolgen zien als er 1 liter water intraveneus wordt toegediend. Dit wordt gesimuleerd door QVIN, die normaal 0 l/min is, te verhogen tot 0.2 ml/min gedurende 5 minuten. Dat komt overeen met een infuus van 1 liter zuiver water. Ook hier geldt dat door een ver-



Figuur 5.5: 1 Liter waterinfuus QVIN = 0.2 ml/min gedurende 5 minuten. Na 180 minuten (3 uur) zijn alle 8 variabelen weer als op tijdstip 0. De indeling is overeenkomstig de opmerking bij figuur 5.2.

hoogde diurese de variabelen na korte tijd weer hun normale uitgangswaarden bereiken.

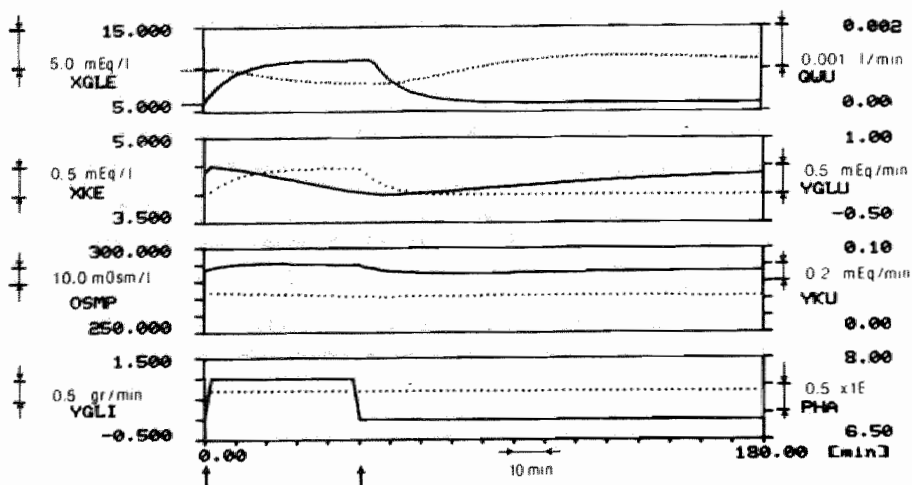
Figuur 5.6 laat de gevolgen zien van het intraveneus toedienen van 1 liter fysiologisch zout over 5 minuten, waarbij de natrium inname (YNIN) en de chloor inname beiden 31 mEq/min zijn. Dit komt overeen met een hoeveelheid natrium en chloor van 154 mEq. In figuur 5.6 is te zien dat het model reageert met een bloeddrukstijging (PAS). Ook hier gaat de nier regulerend optreden: door de stijging van de bloeddruk zal de nier zout gaan uitscheiden. Dit duurt verscheidene uren. Als het zout wordt uitgescheiden, volgt daarmee ook de wateruitscheiding.



Figuur 5.6: Infuus met fysiologisch zout gedurende 5 minuten. QVIN = 0.2 l/min, YNIN = 31 en YCLI = 31 mEq/min gedurende 5 minuten. De indeling is overeenkomstig de opmerking bij figuur 5.2.

### Glucosetolerantietest

De glucosetolerantietest (GTT) kan aantonen of iemand een normale glucose-insuline huishouding heeft. Deze glucosetolerantietest kan worden gesimuleerd. Over een periode van 50 minuten wordt via een infuus 50 g glucose gegeven. In figuur 5.7 is te zien dat de concentratie van het glucose (in het ECV) toeneemt en onmiddellijk na het stoppen van het infuus weer afneemt. Daarbij is te zien dat het glucose via de nier (YGLU) geklaard wordt. De glucosespiegel is vrij snel weer op de normale uitgangswaarde terug. Verder valt op de daling in de



Figuur 5.7: Glucosetolerantietest (GTT). YGLI = 1 g/min gedurende 50 minuten. De indeling is overeenkomstig opmerking bij figuur 5.2.

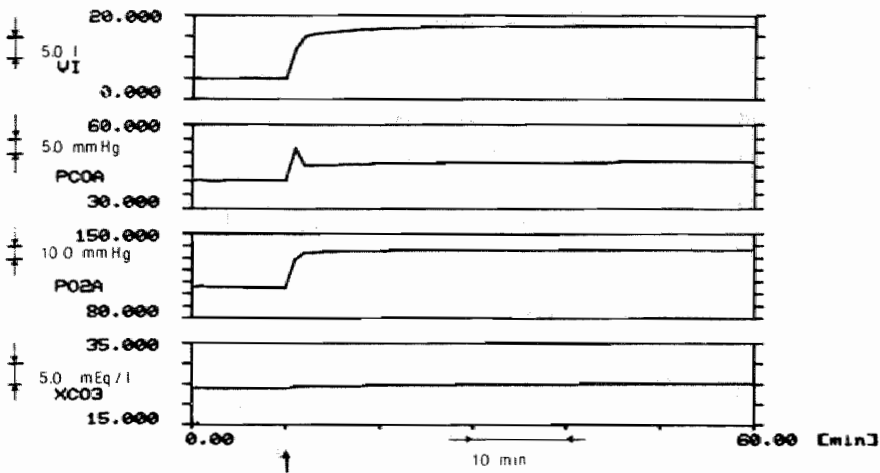
extracellulaire kaliumconcentratie. Bij een diabetespatiënt zou de glucoseconcentratie (in het ECV) lang hoog blijven na het stoppen van de glucose-infuus. Bij een lichte vorm van diabetes mellitus zal het insuline de glucosespiegel nog wel kunnen verminderen, maar het zal langzaam gaan.

#### Verhoogde $\text{CO}_2$ inname

Als de fractie  $\text{CO}_2$  in de inademiingslucht wordt verhoogd van 0% tot 5% gedurende 50 minuten neemt de alveolaire ventilatie van 5 l/min toe tot 18 l/min. In figuur 5.8 is te zien dat de  $\text{CO}_2$  druk (PCAO) in het bloed stijgt en de  $\text{O}_2$  druk (PO<sub>2A</sub>) ook. Hierbij is duidelijk te zien dat de  $\text{CO}_2$  druk door een snel regelmechanisme zo laag mogelijk wordt gehouden.

#### Zuur-base evenwicht verstoringen

Bij zuur-base evenwicht verstoringen speelt de nier een belangrijke rol bij het compensatie mechanisme in het lichaam. Het 'long-term' gedrag van dit model bij respiratoire acidose en alkalose wordt door Ikeda et al. uitgezet in het pH -[HCO<sub>3</sub>]- vlak zoals in figuur 5.9 is gedaan. Curve OA correspondeert met de respons op een experiment waarbij de inademiingslucht lange tijd 10%  $\text{CO}_2$  bevat. Curve OB correspon-

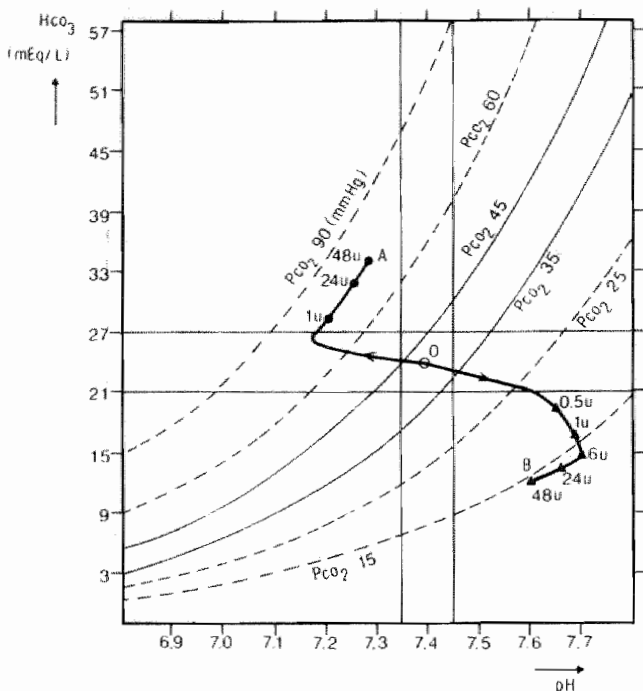


Figuur 5.8: De ademhaling bij verhoogd percentage kooldioxyde in de inademenslucht. Inademenslucht bevat 5% CO<sub>2</sub>, d.w.z. FCOI = 0.05. Zie de opmerking bij figuur 5.2.

deert met de respons bij hyperventilatie waarbij de ventilatie (VI) lange tijd 3 maal hoger is dan normaal. In de eerste 2 uren van de experimenten A en B is er compensatie door intracellulaire buffering, daarna is er voornamelijk renale compensatie (zie figuur 5.9). Ikeda et al. geeft aan dat de resultaten van dit model overeen komen met resultaten die andere auteurs gevonden hebben.

### Discussie

Het computersimulatieprogramma FLUIDS is in het studiejaar 1981/1982 voor het eerst gebruikt in het blok "de volwassene" (2.5). Een voorwaarde voor aanbidding van een complex model als FLUIDS in het onderwijs is het kunnen beschikken over goede casuïstiek. Een van de leerdoelen in dit blok is bestudering van de water- en zouthuishouding en de casus die door medewerkers en studentassistenten is ontwikkeld, is geïnspireerd op een casus uit dit blok. Het gaat hierbij om een gevalbeschrijving van verdwaalde wadlopers. Aspecten uit deze casus zoals dorsten, zweten, (zee)water drinken en daarna deze uitgedroogde persoon een fysiologisch zoutinfuus geven, komen allemaal aan de orde. Ruim twintig studenten hebben deze experimenten naar alle tevredenheid gedaan en gaven in de discussies blijk de problematiek in de onderwijs-



Figuur 5.9: Twee ziektebeelden met bijbehorende waarden voor de arteriële bloed pH,  $\text{HCO}_3^-$ -concentratie en  $\text{CO}_2$  druk.

- A. Hyperventilatie als  $\text{VI} = 15 \text{ E}$  (na 48 uur) (gedeeltelijk gecompenseerde respiratoire acidose).
- B. Inhalatie 10%  $\text{CO}_2$  gedurende 48 uur (gedeeltelijk gecompenseerde respiratoire alkalose). (Ikeda et al., 1979).

groep aan te zullen pakken en de problemen nader te bestuderen in de literatuur. Sommige technische handelingen vereisen bij dit programma veel nauwgezetheid. Wellicht verdient het aanbeveling om een interventie in het model niet te laten bestaan uit het gelijktijdig aanbrengen van 3-4 verschillende veranderingen in het model, maar door dit in één handeling te doen. Een voorbeeld: het toedienen van 1 liter fysiologisch zout infuus vereist het nauwkeurig veranderen van de water-, natrium- en chloorinname. Het werken met het computersimulatieprogramma FLUIDS en het complexe model van de water- en elektrolyethuishouding vereist een goede voorbereiding van de casuïstiek van de docent en is voor de studenten zonder een goede casus als leidraad niet goed mogelijk. De resultaten met dit model zijn zeer illustratief voor de student en geven steeds goed aanleiding om verdere studie te maken van de water- en elektrolyethuishouding. Er dient een inhoudsdeskundige bereikbaar te zijn gedurende een sessie en niet in het minst voor een nabespreking.

## Referenties

- Albisser, A.M., Y. Yamasaki, H. Broekhuysse, J. Tiran,  
Hypercomplex models of insulin and glucose dynamics: do they  
predict experimental results? *Ann.Biomed.Engin.* 8, 539 (1980).
- Bergman, R.N.,  
Integrated control of hepatic glucose metabolism. *Fed.Proc.* 36,  
265 (1977).
- Bernards, J.A., L.N. Bouman,  
Fysiologie van de mens. Bohn, Scheltema & Holkema B.V., Utrecht  
(1979), 3e druk.
- Celeste, R., E. Ackerman, L.C. Gatewood, C. Reynolds, G.D. Molnar,  
The role of glucagon in the regulation of blood glucose: model  
studies. *Bull.Math.Biol.* 40, 59 (1978).
- Coballi, C., G. Federspil, G. Pacini, A. Salvan, C. Scandellari,  
An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose  
and its hormonal control. *Mathematical Biosciences* 58, 27 (1982).
- Dickinson, C.J., P. Sherphard,  
A digital computer model of the systemic circulation and kidney for  
studying renal and circulatory interactions involving electrolytes  
and body fluid compartments ("MACPEE"). *J.Physiol.* 216, 11P (1972).
- Dickinson, C.J.,  
A digital computer model to teach and study gas transport and  
exchange between lungs, blood and tissue (MACPUF). *J.Physiol.*  
224, 7P (1972).
- Dickinson, C.J.,  
A computer model of human respiration. M.T.P. Press Limited,  
Lancaster, England (1977).
- Dickinson, C.J., D. Ingram, K. Ahmed,  
A review of educational applications of a series of four models of  
circulation, respiration, body fluids and electrolytes, and drug  
absorption and distribution. In: *Lecture Notes in Medical  
Informatics* (Eds. B. Barber et al.). Springer Verlag, Berlin,  
471-478 (1979).
- Foster, R.O., H.W. Jones,  
Computer simulation of glucose regulatory system in men. *Diabetes*  
19, 373 (1970).
- Guyton, A.C., T.G. Coleman, H.J. Granger,  
Circulation: overall regulation. *Ann.Rev.Physiol.* 34, 13 (1972).
- Guyton, A.C.,  
Textbook of medical physiology, 5th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders  
Company (1976).
- Ikeda, N., F. Marumo, M. Shirataka, T. Sato,  
A model of overall regulation of body fluids. *Ann.Biomed.Eng.* 7,  
135 (1979).
- Lafferty, H.H., A.E.B. Ciddings, D. Mangnall,  
A digital computer model for glucose insulin dynamics. *Comput.Biol.  
Med.* 8, 41 (1978).
- MACPEE,  
Computersimulation of kidneys and body-fluids. Manual, McMaster  
University, Hamilton, Canada (1978).
- MACPUF,  
Computer simulation of gas exchange and circulation. Manual  
McMaster University, Hamilton, Canada (1977).
- Milhorn, H.T., jr.,  
Simulation of the respiratory control system. *Simulation* 43, 169  
(1976).



Reed, G.M., V.F. Sheppard,

Regulation of fluid and electrolyte balance: A programmed instruction in clinical physiology. Saunders Company, Philadelphia (2e edition) (1977).

Smith, K.,

Fluids and electrolytes, a conceptual approach. Churchill Livingstone Inc. New York (1980).

### Literatuurlijst

Berger, A.J., R.A. Mitchell, J.W. Severinghaus,

Regulation of respiration (I). N.Eng.J.Med. 297, 92 (1977).

Bergman, R.N., M. El-Refai,

Dynamic control of hepatic glucose metabolism. Studies by experiment and computer simulation. Ann.Biomed.Eng. 3, 411 (1975).

Blake, T.R., J.F. Gross,

A mathematical model of fluid exchange from an array of capillaries. Microvasc.Res. 19, 80 (1980).

Blaine, E.H., J.O. Davis, P.D. Harris,

A steady-state control analysis of the renin-angiotensin-aldosterone system. Circ.Res. 30, 713 (1972)

Bleich, H.L.,

Computer evaluation of acid-base disorders. J.Clin.Invest. 48, 1689 (1969).

Cameron, W.H.,

A model framework for computer simulation of overall renal function. J.Theor.Biol. 66, 551 (1977).

Foster, D., J.A. Jacquez, E. Daniels,

Solute concentration in the kidney . II. Input-output studies on a central core model. Mathematical Bioscience 32, 337 (1976).

Guyton, J.R., R.O. Foster, J.S. Soeldner, M.H. Tan, G.B. Kahn,

L. Koncz, R.E. Gleason,

A model of glucose insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release. Diabetes 27, 1027 (1978).

Guyton, A.C., T.G. Coleman, D.B. Young, T.E. Lohmeier, J.W. DeClue,

Salt balance and long term blood pressure control. Ann.Rev.Med. 31, 15 (1980).

Hagander, P., K.-G. Tranberg, J. Thorell, J. DiStefano,

Models for the insulin response to intravenous glucose. Mathematical Bioscience 42, 15 (1978).

Jacquez, J.A., D. Foster, E. Daniels,

Solute concentration in the kidney. I. A model of the renal medulla and its limit cases. Mathematical Bioscience 32, 307 (1976).

Jaros, G.G., A.C. Guyton, T.G. Coleman,

The role of bone in short-term calcium homeostasis: an analog-digital computer simulation. Ann.Biomed.Eng. 8, 103 (1980).

Marsh, D.J.,

Simulation of biological systems: the kidney. Simulation 50, 197 (1977).

Stear, E.B.,

Application of control theory to endocrine regulation and control. Ann.Biomed.Eng. 3, 439 (1975).

Stephenson, J.L.,

Analysis of the transient behaviour of kidney models. Bull.Math. Biol. 40, 211 (1978).

Tiran, J., K.R. Galle, D. Porte jr.,

A simulation model of extracellular glucose distribution in the human body. Ann.Biomed.Eng. 3, 34 (1975).

Toates, F.M., K. Oatley,

Control of water-excretion by antidiuretic hormone: some aspects of modelling the system. Med.Biol.Eng.Comput. 15, 579 (1977).

Wells, C.H., W.M. Thompson, C.S. Holm,

Instruction in renal physiology on a minicomputer-based educational system. Physiologist 16, 678 (1973).



## HOOFDSTUK 6

### Computersimulatieprogramma FARMA

#### Onderwijsdoel

Het computersimulatieprogramma FARMA maakt het de studenten mogelijk met de basisbegrippen uit de farmacokinetiek te experimenteren, aan de hand van een open twee-compartimenten model. Voor de medische student is de kinetiek van de opname, distributie en eliminatie van een geneesmiddel in het lichaam een onderwerp waarmee hij in diverse fases van het curriculum wordt geconfronteerd. Een methode van experimenteren kan dan voordelen bieden boven het uitsluitend werken met wiskundige formules. Met een programma als FARMA kan de student vertrouwd raken met begrippen als halfwaardetijd, klaring, snelheidsconstanten, het begrip "oppervlak onder de curve" en verdelingsvolume van een geneesmiddel. Er kan een serie experimenten worden uitgevoerd zoals het laten afnemen van de eliminatie van een stof of het variëren van de quotiënt van de snelheidsconstanten tussen twee compartimenten (Greenblatt en Koch-Weser, 1975; Lammers et al., 1980; Niazi, 1977; Bischoff, 1980; Niazi, 1979; A.G. Goodman et al., 1980).

Met dit op zich eenvoudige en nog steeds veel gebruikte model is een aantal zaken uit de farmacokinetiek inzichtelijk te presenteren. Voor een meer op de praktijk van de geneesmiddelen en de receptuur gericht programma wordt de student verwezen naar het computersimulatieprogramma MACDOPE (Bloch et al., 1980).

#### Het open twee compartimenten model

Het open twee compartimenten model met een centraal compartiment (I) en een perifere compartiment (II) is schematisch weergegeven in figuur 6.1.

De eenvoudigste toedieningswijze van een geneesmiddel is de dosis (D) direct in het centrale compartiment te brengen, dus via een intraveneuze toedieningswijze. De plasmaconcentratie in het centrale compartiment die onmiddellijk na toediening wordt bereikt is dan:

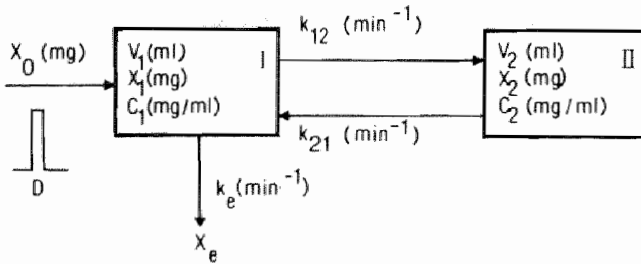
$$C_1(0) = D/V_1$$

waarbij op dat moment de concentratie in het perifere compartiment  $C_2(0)$  nihil is. Uitgaande van een open twee compartimenten model kan men een verklaring geven van het bifasisch verloop van de concentratie in het plasma (compartiment I), dat als volgt verloopt:

$$C_1(t) = A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t); C_1(0) = A + B$$

waarbij  $\alpha$  en  $\beta$  tijdsconstanten zijn en  $A + B$  de geneesmiddelenconcentratie op  $t = 0$  is. Het snel dalende eerste deel van de curve noemt men de  $\alpha$ -fase of distributiefase, het tweede minder snel dalende deel de  $\beta$ -fase of eliminatiefase. Het volume van het centrale compartiment ( $V_1$ ) is dan bepaald door:

$$V_1 = D/(A+B)$$



Figuur 6.1 : Het open twee compartimenten model met de snelheidsconstanten  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  en de eliminatieconstante  $k_e$ .

( $X_0$  is de hoeveelheid stof die het lichaam binnenkomt;  
 $X_e$  de (cummulatieve) hoeveelheid die het lichaam verlaat;  
 $X_1$  en  $X_2$  de hoeveelheden in compartiment I, resp. II;  
 $C_1$  en  $C_2$  de concentraties in compartiment I, resp. II.)

Als wordt uitgegaan van een reëel bestaande plasmaconcentratiecurve dan zijn door parameterschatting de 4 constanten voor deze formule te bepalen:  $\alpha$  en  $\beta$  door schatting via de halfwaardetijden (of door constructie methoden) en  $A$  en  $B$  door constructie methoden zoals in figuur 6.2 is te zien.

Per definitie is de onderlinge relatie tussen de hybride constanten  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $A$  en  $B$  en de snelheidsconstanten  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  en  $k_e$ , waarmee het twee compartimentenmodel wordt gedefinieerd, als volgt:

$$k_e = \frac{A + B}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \quad (\text{min}^{-1})$$

$$k_{21} = \frac{\alpha \beta}{k_e} = \frac{A \beta + B \alpha}{A + B} \quad (\text{min}^{-1})$$

$$k_{12} = \frac{AB}{(A + B)^2} \cdot \frac{(\beta - \alpha)^2}{k_{21}} \quad (\text{min}^{-1})$$

De klaring wordt daarbij gedefinieerd door  $k_e V_1$  (Greenblatt en Koch-Weser, 1975).

Het volume van het perifere compartiment ( $V_2$ ) kan worden bepaald uit het volume van het centrale compartiment ( $V_1$ ) ende snelheidsconstanten.

$$V_2 = \frac{k_{12}}{k_{21}} V_1 \quad (\text{ml})$$

Als uitgegaan wordt van de massabalans en gesteld wordt dat de hoeveelheid van de stof die op een bepaald tijdstip uit het lichaam verdwenen is ( $X_e$ ) gelijk is aan de hoeveelheid die in het lichaam is ingebracht minus dat wat zich in de beide compartimenten bevindt, dat kan de Loo-Riegelman en Wagner-Nelson vergelijking

$$D = C_1 V_1 + C_2 V_2 + X_e$$

of 
$$D = C_1 V_1 + C_2 V_2 + V_1 k_e \int_{t=0}^{t=T} C_1(t) dt \quad (\text{mg})$$

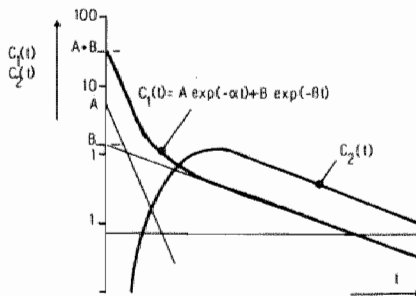
opgesteld worden waarbij voor de hoeveelheid van de stof die op een bepaald tijdstip ( $T$ ) uit het lichaam verdwenen is ( $X_e$ ), geldt:

$$X_e = V_1 k_e \int_{t=0}^{t=T} C_1(t) dt \quad (\text{mg})$$

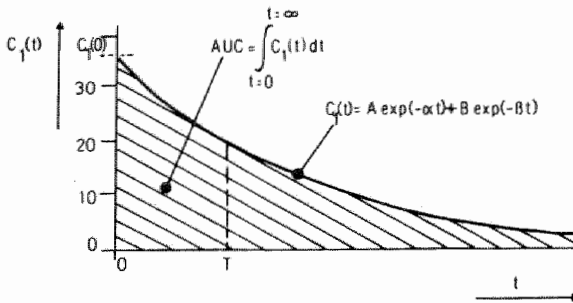
Als  $T$  naar oneindig gaat dan wordt het belangrijke farmacokinetische begrip "oppervlak onder de curve" (area under the curve of AUC) als volgt gedefinieerd

$$\text{AUC} = \int_{t=0}^{t=\infty} C_1(t) dt$$

Zie hierbij ook figuur 6.3 (Currey, 1974; Notari, 1975).



Figuur 6.2 : De biexponentiële representatie van de plasmaconcentratie van een stof in het centrale compartiment en de concentratie van de stof in het perifere compartiment.



Figuur 6.3 : Het verloop van de geneesmiddelenconcentratie  $C_1$  als functie van de tijd en het begrip "oppervlak onder de curve" (Area under the curve; AUC).

Nu is het stelsel vergelijkingen voor de beide concentraties volledig bepaald en ziet er als volgt uit:

$$\frac{dC_1}{dt} = -(k_{12} + k_e) C_1 + k_{21} C_2 \frac{V_2}{V_1} \quad [\text{mg}/(\text{ml} \cdot \text{min})]$$

$$\frac{dC_2}{dt} = + k_{12} C_1 \frac{V_1}{V_2} - k_{21} C_2$$

De volledige opbouw en listing van het model worden in appendix 6.1 gegeven.

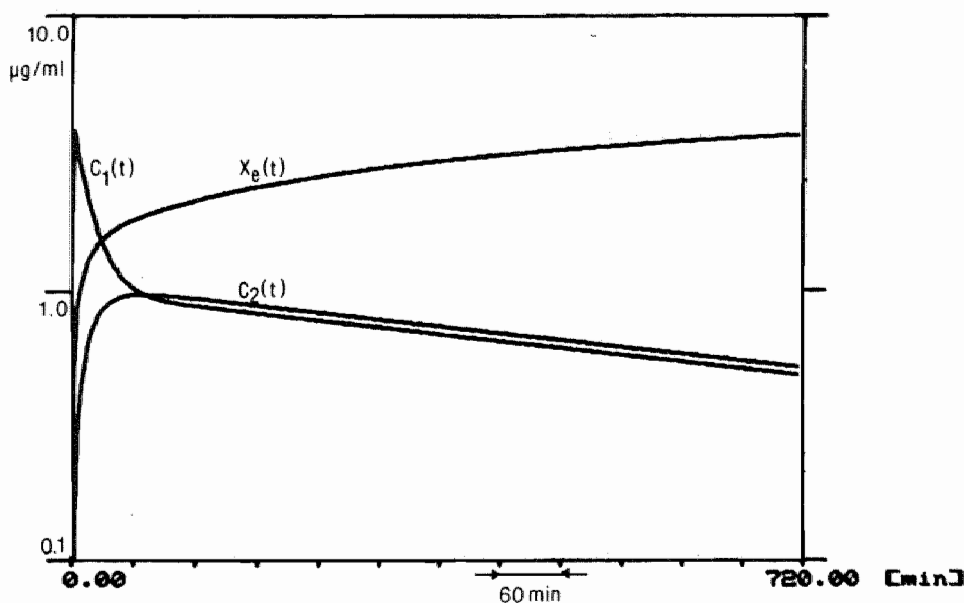
### Resultaten

Een experiment dat met het computersimulatieprogramma FARMA te simuleren is, is een voorbeeld, beschreven door Greenblatt voor het anxiolyticum chlordiazepoxide (Librium<sup>R</sup>) na toediening van een intraveneuze bolusinjectie van 25 mg (D) van het farmacon aan een mannelijke vrijwilliger van 75 kg (Greenblatt en Koch-Weser, 1975). Het experiment is anders opgezet dan bij andere computersimulatieprogramma's.

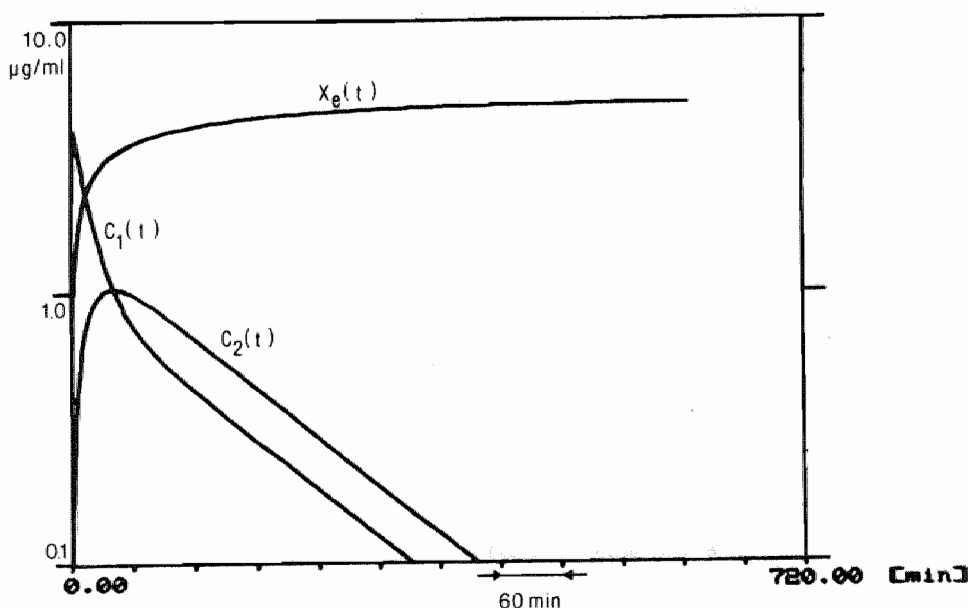
Bij deze ene casus wordt uitgegaan van de volgende gegevens:

$$\begin{aligned} t_{1/2\alpha} &= 0.2 \text{ uur} \\ t_{1/2\beta} &= 12 \text{ uur} \\ B &= 1.02 \text{ } \mu\text{g/ml} \\ C_1(0) &= 4.2 \text{ } \mu\text{g/ml} (=A+B) \end{aligned}$$

Het programma berekent dan het volume van het centrale compartiment ( $V_1$ ), de tijdsconstanten ( $\alpha$  en  $\beta$ ), de klaring, het verdelingsvolume, het volume van het perifere compartiment ( $V_2$ ). De parameters van het



Figuur 6.4 : Het concentratieverloop van  $C_1(t)$  en  $C_2(t)$  en  $X_e(t)$  (de cumulatieve hoeveelheid die het lichaam verlaat) met  $D = 25$  mg en  $t_{1/2\beta} = 720$  min bij chlordiazepoxide.  
 $(t_{1/2\alpha} = 12$  min,  $AUC = 1114.8$ ,  $V_d = D/(\beta \cdot AUC) = 23.29$  l,  $V_1 = 5.9$  l en  $V_2 = 16.2$  l)



Figuur 6.5 : De concentraties  $C_1(t)$ ,  $C_2(t)$  en  $X_e(t)$  met  $D = 25$  mg en  $t_{1/2\beta} = 100$  min (i.p.v. 720 min).  
 $(t_{1/2\alpha} = 12$  min,  $AUC = 202$ ,  $V_d = D/(\beta \cdot AUC) = 17.8$  l,  $V_1 = 5.9$  l en  $V_2 = 7.61$  l)



model liggen hiermee vast zodat de concentraties  $C_1(t)$  en  $C_2(t)$  met het twee compartimentenmodel kunnen worden gesimuleerd met behulp van de snelheidsconstanten. In figuur 6.4 staan  $C_1(t)$  en  $C_2(t)$  weergegeven. Tegelijkertijd kan worden gesimuleerd en weergegeven hoeveel van deze stof het lichaam verlaten heeft ( $X_e(t)$ ).

In figuur 6.5 is een experiment weergegeven hoe het concentratieverloop is als de eliminatie om wat voor reden dan ook versneld is. Dit experiment is met een (aangepaste) versie van het model uitgevoerd, waarbij de snelheidsconstanten wel in eerste instantie onafhankelijke constanten zijn.

### Discussie

Dit computersimulatieprogramma FARMA is pas gereed gekomen en is om die reden nog niet aangeboden in een onderwijsblok. De casuïstiek is nog enigszins beperkt. Het is daarom nog niet uitgetest in het onderwijs zoals de andere programma's. Indien studenten dit programma willen uittesten of casuïstiek ontwikkelen of wijzigingen in het model willen aanbrengen, is dit mogelijk. Voor een student die zich wil verdiepen in modelmatige aanpak van problemen zal het technische gedeelte geen belemmering hoeven te zijn.

### Referenties

- Bisschof, K.B.,  
Current applications of physiological pharmacokinetics. J.Pharmacokinetics 39, 2457 (1980).
- Bloch, R., D. Ingram. G.D. Sweeney, K. Ahmed, G.J. Dickinson,  
MACDOPE: a simulation of drug disposition in the human body.  
Mathematical considerations. J.Theor.Biol. 87, 211 (1980).
- Coleman, T.G., H.C. Mesick,  
Twenty (mostly physiological) problems that can be solved using a computer and basic programming language. Internal paper, Univ. of Mississippi, Mississippi (1978).
- Currey, S.H.,  
Drug disposition and pharmacokinetics. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1974).
- Greenblatt, D.J., J. Koch-Weser,  
Drug therapy. Clinical pharmacokinetics. New Eng.J.Med. 293, 702 (1975).
- Gilman, A.G., L.S. Goodman, A. Gilman (eds),  
The pharmacological basis of therapeutics. MacMillan publishing Co. Inc., New York (1980).
- Lammers, W., F.A. Nelemans, Th.J. Bouwman, J.van Noordwijk, L. Offerhaus, W.M. Rosinga, A. Vermeulen (red.),  
Algemene farmacotherapie. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeverij. B.V. (1980), Leiden. 4e druk; deel I & II.

Niazi, S.,

Application of a programmable calculator in data fitting according to one and two compartment open models in clinical pharmacokinetics. Comput.Programs Biomed. 7, 41 (1977).

Niazi, S.,

Multicompartment pharmacokinetic analysis and simulations using a programmable calculator. Int.J.Biomed.Comp. 10, 245 (1979).

Notari, R.E.,

Biopharmaceutics and pharmacokinetics. Marcel Dekker, New York, (1975).

#### Literatuurlijst

Zie literatuurlijst van hoofdstuk 7 van het computersimulatieprogramma MACDOPE en verder:

Abramson, F.P.,

Two compartment pharmacokinetic models: computer simulations of their characteristics and clinical consequences. J.Pharmac.Sci. 70, 141 (1981).

Rossum, J.M. van; J. Burgers, G. van Lingen, J. de Bie,

Pharmacokinetics: A dynamic systems approach. Trends in Pharmacol. Sciences (in press).



## HOOFDSTUK 7

### Computersimulatieprogramma MACDOPE

#### Onderwijsdoel

Het computersimulatieprogramma MACDOPE (versie MACDOPEX 1980) stelt de student in staat het kinetisch gedrag van een via een recept voorgeschreven geneesmiddel direct te zien bij een gezonde proefpersoon of patiënt.

Het programma is gebaseerd op een multi-compartment model van het menselijk organisme. Het model beschrijft het transport van en naar ieder van die compartimenten. Er kunnen verscheidene geneesmiddelen tegelijkertijd en op verschillende wijzen worden toegediend. Als output toont het programma hoe na toediening van een geneesmiddel uitsluitend na het uitschrijven van een compleet juist recept- de concentratie van de moederstof en eventuele afbraakproducten in de tijd verloopt in het bloed, de urine en enkele specifieke organen. De manier waarop dit programma oorspronkelijk door Bloch, Dickinson, Ingram e.a. is opgezet schept een simulatie van een reële klinische omgeving waar farmacokinetisch onderzoek kan worden verricht. De dag begint bij alle simulaties 's ochtends om 8 uur, terwijl de proefpersonen over het algemeen "clean" zijn voordat een recept wordt gegeven.

Uit deze gegevens kan de student belangrijke farmacokinetische parameters en variabelen berekenen. Als input variabele kan een aantal eigenschappen van het organisme afhankelijk van leeftijd of gesteldheid (b.v. een baby, een gezonde volwassene of een 60-jarige met verminderde nierfunctie) worden ingesteld. Van een patiënt kan de student een tiental parameters veranderen zoals de maag, darm of urine pH, de maagledigingssnelheid, de glomerulaire filtratiesnelheid en de grootte van de afzonderlijke compartimenten, zoals het lichaamsvetgehalte e.d. Naast de patiënt-gebonden karakteristieken kunnen b.v. de biofarmaceutische eigenschappen van een geneesmiddel worden gevarieerd, zoals de absorptiesnelheid in het parenteraal depot, de snelheid waarmee een tablet uiteen valt etc. Daarnaast kan men een eigen geneesmiddel ontwerpen door het geneesmiddel te definiëren met de geneesmiddelparameters zoals de maagabsorptiesnelheid, de intracellulaire en interstitiële evenwichtssnelheden, 'Vmax' van leverenzymen, dissociatie constante

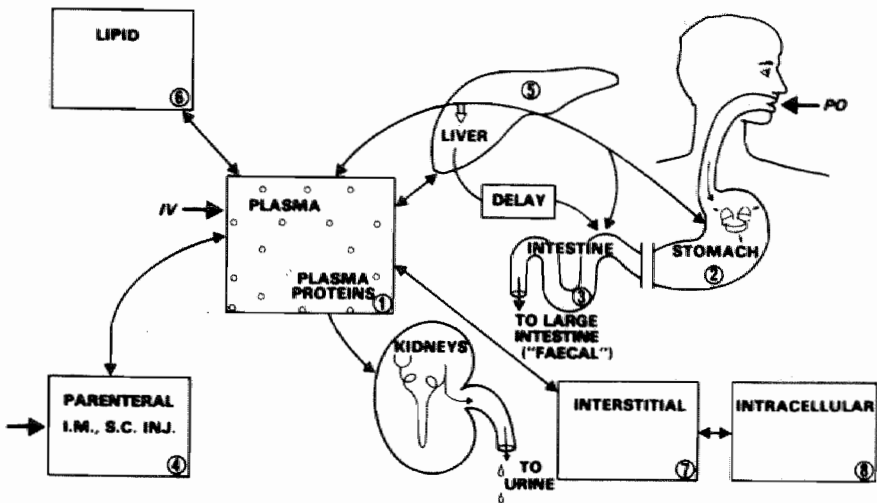
van leverenzymen, 'T<sub>max</sub>' van de secretie en reabsorptie in de nier, een diuresefactor, molecuulgewicht en pK. De student heeft de beschikking over een 30-tal geneesmiddelen uit diverse hoofdgroepen zoals hartglycosides, anti-arythmica, beta-blokkers, antibiotica, pijnstillers, slaapmiddelen en psycho-stimulantia. Al met al is dit een veelzijdig programma waarmee veel relevante farmacokinetische experimenten door de student gedaan kunnen worden. Studenten kunnen zich vragen stellen zoals: Wat voor invloed heeft een pH van de maag op een oraal toegediend geneesmiddel? Wat gebeurt er met de halfwaardetijd als een patiënt een gestoorde nierfunctie heeft? Hoe moet ik dan doseren? Hoe is het verdelingsvolume? Als de zuurgraad van de urine hoger wordt, hoe verandert de halfwaardetijd? (Ingram et al., 1979; Bloch et al., 1980; Saunders et al., 1982).

#### Het fysiologische 8 compartimenten model

Het computersimulatieprogramma MACDOPE is ontworpen door Bloch, Ingram en Dickinson aan de McMaster University te Hamilton, Canada, en in St. Bartholomew's Hospital te Londen, Engeland. Het is gebaseerd op een fysiologische model dat opgebouwd is uit 8 compartimenten: het plasma, de lever, de maag, de darm, een parenteraal depot, de interstitiële ruimte, de intracellulaire ruimte en een vetcompartiment (zie figuur 7.1). In het plasma kan een geneesmiddel aan eiwit gebonden zijn of vrij, ongebonden, circuleren en beschikbaar voor distributie. De opname van de geneesmiddelen vanuit het maag-darmstelsel verloopt via actieve absorptie of passieve absorptie. Er vindt interactie plaats tussen geneesmiddelen en macro-moleculen op basis van bindingsaffiniteit, zoals binding aan eiwitten, binding aan tubulaire transport-systemen, binding aan metabole leverenzymen. De distributie, de absorptie en de eliminatie van een stof vindt via eenvoudige eerste orde processen plaats. De eliminatie van stoffen vindt plaats via de excretie door de nier en/of afbraak door de lever. In de nier vindt de excretie plaats via glomerulaire filtratie, actieve tubulaire uitscheiding en reabsorptie. De afbraak van leverenzymen verloopt via Michaelis Menten kinetiek.

De concentraties van de stoffen in alle compartimenten worden beschreven door een stelsel van 8 differentiaal vergelijkingen. In de appendices worden deze differentiaal vergelijkingen en de afzonderlijke parameters beschreven. Tegelijkertijd wordt het verband tussen deze

vergelijkingen en de FORTRAN notatiewijze gegeven en in analoge schema's vastgelegd (Bloch et al., 1980).



Figuur 7.1 : Het model MACDOPE met de 8 compartimenten. Het geneesmiddel kan oraal (PO), intraveneus (IV), subcutaan (SC) en intramusculair (IM) worden toegediend. (Saunders et al., 1982).

### Receptuur

Het schrijven van een compleet recept is een belangrijk leerdoel bij MACDOPE. In de handleiding en in het programma zelf staat hoe een compleet recept geschreven dient te worden en welke geneesmiddelen beschikbaar zijn.

In tabel 7.1 wordt een overzicht gegeven van 40 stoffen waaronder een tiental afbraakprodukten. In een enkel geval is er een handelsnaam vermeld om aan te geven met welk geneesmiddel deze stof het beste overeen komt.

De volgorde van een recept en de mogelijkheden hierbij zijn:

- Naam van het geneesmiddel in het Nederlands (zie tabel 7.1).
- Hoeveelheid van het geneesmiddel (bij een grote dosering of bij een niet reguliere dosis verschijnt er een commentaar regel op de terminal).
- Eenheden behorende bij de hoeveelheden van het geneesmiddel in g, mg,  $\mu$ g of g/min t.b.v. een infuus.

Tabel 7.1 : Geneesmiddelenamen (in Nederlands) zoals die voorkomen in het computersimulatieprogramma MACDOPE. De merknaam en de algemene naam wordt een aantal keer door elkaar gebruikt. Het uitschrijven van een recept dient echter met de naam zoals hier vermeld is te geschieden. In het programma MACDOPE zijn van bijna alle geneesmiddelen afbraakproducten opgenomen die echter niet in deze tabel zijn vermeld, zodat het totaal aan stoffen bij MACDOPE ongeveer 40 bedraagt.

1. Natrium-salicylaat	11. Inuline
2. Paracetamol	12. Phenobarbital
3. Nortriptyline	13. Lidocaïne
4. Oxprenolol	14. Digitoxine
5. Ampicilline	15. Pentobarbital
6. Phenytoïne	16. Thiopental
7. Diazepam	17. Amitriptyline
8. Aspirine <sup>R*</sup>	18. Propranolol
9. Digoxine	19. Amphetamine
10. Kanamycine	20. Procaïnamide
	21. Penicilline

\*In tegenstelling tot alle andere stoffen wordt hier een handelsnaam gebruikt. De oorzaak is de afkomst van dit programma. In Noord Amerika is Aspirine geen handelsnaam.

d. Toedieningswijze: per os (PO), intramusculair (IM), intraveneus (IV), of continu infuus (IVDRIP).

e. Tijdsinterval (timing)

- onmiddellijke inname	statim	(STAT)
- om de . . . uur	quaque...hora	(Q...H)
- 4 maal daags	quarter in die	(QID)
- 3 maal daags	ter in die	(TID)
- 2 maal daags	bis in die	(BID)
- na de maaltijd	post cibum	(PC)
- voor de maaltijd	ante cibum	(AC)
- per minuut of uur (bij infuus)		(PER MINUTE/HOUR)

f. Limiet voor het aantal doses voor een recept

- voor 3 dagen	(M3 of FOR 3 DAYS)
- voor 2 dagen, enz.	(M2) enz
- 3 doses	(X3)
- 2 doses, enz.	(X2) enz

In de voorbeelden die gegeven worden komen dan de volgende recepten voor (op MACDOPE formaat):

<u>AMPICILLINE</u>	<u>500</u>	<u>MG</u>	<u>IV</u>	<u>Q4H</u>	<u>X4</u>	
						f. limiet
						e. tijdsinterval
						d. toedieningswijze
						c. eenheden
						b. hoeveelheid
						a. naam van geneesmiddel

Over het algemeen hebben de studenten hier geen moeilijkheden mee. Het recept is echter pas compleet als de studenten hun naam hebben ingetypt (vgl. de handtekening op een echt recept), eerder wordt het recept niet geaccepteerd en kunnen de plasmaconcentraties niet berekend worden.

Zie voor een meer uitgebreide beschrijving van de mogelijkheden van dit computersimulatieprogramma de studentenhandleiding.



## Opbouw van het model

Achtereenvolgens komen aan de orde enzymreacties, eiwitbinding in het plasma en het totale 8 compartimentenmodel en (waar het verhelderend werkt) ook de FORTRAN notatiewijze van MACDOPE.

## Enzymreacties

Enzymatische reacties bij het metabolisme van geneesmiddelen kunnen beschreven worden m.b.v. Michaelis-Menten kinetiek. Mathematisch is dit op te lossen via niet-lineaire differentiaal vergelijkingen van het type  $du^i(t)/dt = G + Y \cdot u^i(t)$  voor de substraat concentratie  $u^i(t)$  van het substraat  $i$  (Bloch et al., 1980).

De parameters  $G$  en  $Y$  zijn echter funkties van alle substraten ( $j=1$  t/m  $n$ ) die het 8 compartimentenmodel van MACDOPE bevat (dus  $G=G(t)$  en  $Y=Y(t)$ ). Bloch, Ingram en Dickinson tonen aan dat bij het gebruik maken van de 1e orde Tayler benadering en een korte interval-tijd, deze vergelijking een gewone 1e orde differentiaalvergelijking is. De parameters  $G$  en  $Y$  mogen onder bepaalde voorwaarden constant gedacht worden zodat de differentiaalvergelijking numeriek kan worden opgelost. Welke grootheden hierbij een rol spelen laat de volgende formule zien. Deze formule is de bovengenoemde niet-lineaire differentiaal vergelijking  $du^i(t)/dt = G + Y \cdot u^i(t)$  op het willekeurige tijdstip  $t_0$  met  $u^i(t_0) = u_0^i$ , en  $G(t_0) = G_0^i$  en  $Y(t_0) = Y_0^i$ . Voor de reactiesnelheid m.b.t. substraat  $i$ , indien er sprake is van meerdere substraten ( $j=1$  t/m  $n$ ) voor dezelfde enzymreactie.

$$\frac{du^i(t)}{dt} = \frac{V_{\max}^i (u_0^i/k_m^i)^2}{(1 + \sum_{j=1}^n (u_0^j/k_m^j))^2} + \frac{V_{\max}^i (1 + \sum_{j \neq i}^n (u_0^j/k_m^j))}{(1 + \sum_{j=1}^n (u_0^j/k_m^j))^2} u^i(t)$$

Daarbij is  $V_{\max}^i$  de maximale reactiesnelheid voor het substraat  $i$  en  $k_m^i$  de Michaelis Menten constante voor het substraat  $i$ . De termen met het sommatieteken hebben betrekking op alle  $n$  substraten waarbij  $j=1$  t/m  $n$  inclusief het substraat  $i$ . De reactiesnelheid m.b.t. het

substraat  $i$  is dus niet alleen afhankelijk van de substraatconcentratie  $u^i(t)$  van het substraat  $i$  maar van alle andere substraatconcentraties  $u^j(t)$  ( $j = 1 \text{ t/m } n$ , met uitzondering van  $j=i$ ) op het willekeurige tijdstip  $t_0$ . In de analoge schema's komen  $G$  en  $Y$  overeen met  $g_{01}$  en  $y_{10}$  respectievelijk met  $G(1)$  en  $YR$  in de FORTRAN nomenclatuur. Opgemerkt dient te worden dat  $G$  negatief is en een flux representeert die het plasma "verlaat".

### Eiwitbinding

Een ongeveer gelijksoortig proces speelt zich af bij de interactie tussen de hoeveelheid ongebonden stof van een geneesmiddel  $i$  en plasma-eiwitten met een bepaalde concentratie waaraan een stof zich kan binden  $[P]$  en  $N$  bindingsplaatsen aan het eiwitmolecuul (eiwitbinding). Hierbij wordt de affiniteit tussen de hoeveelheid van een stof  $X^i$  en de bindingsplaatsen beschreven in termen van de dissociatie constante  $K_D^i$  voor reversibele binding van die stof  $i$ . Stel het aantal vrije bindingsplaatsen aan het eiwit  $R$  dan geldt de volgende relatie:

$$N[P] = [R] + \sum_{i=1}^n [X^i R]$$

Bloch, Ingram en Dickinson geven dan aan dat voor de verhouding niet-eiwitgebonden hoeveelheid van de stof  $i$  tot de totale hoeveelheid van die stof  $i$  ( $X^i$ ) de verhouding  $\beta^i$  geldt die als volgt kan worden beschreven:

$$\beta^i = 1 - \frac{N[P]/K_D^i}{1 + N[P]/K_D^i + \sum_{j=1}^n (u^j/K_D^j)}$$

Daarbij heeft de term met het sommatieteken betrekking op alle stoffen die op dat moment in het model aanwezig zijn (waarbij  $j = 1 \text{ t/m } n$ , inclusief de stof  $i$ ).

### De modelbeschrijving

Per compartiment en per geneesmiddel kan met de massabalans een stelsel differentiaalvergelijkingen worden opgesteld waarmee de vrije ongebonden concentraties van een stof in alle 8 compartimenten ( $u_1 \text{ t/m } u_8$ ) kunnen worden beschreven. Appendix 7.2 en 7.3 en het hier volgende laten de samenhang hiertussen zien. Voor het plasmacompartiment (1) geldt:

$$\frac{C_1}{\beta} \frac{du_1}{dt} = - (y_{10} + y_{14} + y_{15} + y_{16} + y_{17}) u_1 + y_{14} u_4 + y_{15} u_5 + y_{16} u_6 + y_{17} u_7 + g_{01}$$

Voor de maag (2):

$$C_2 \frac{du_2}{dt} = - (y_{25} + y_{20}) u_2 - g_{25} - g_{23} + y_{25} u_5 + g_{02}$$

Voor de darm (3):

$$C_3 \frac{du_3}{dt} = - (y_{35}) u_3 - g_{35} - g_{30} + y_{35} u_5 + g_{23}$$

Voor het parenteraal depot (4):

$$C_4 \frac{du_4}{dt} = - (y_{14}) u_4 + y_{14} u_1 + g_{04}$$

Voor de lever (5) met voor de ongebonden stof van  $C_5/\beta$ :

$$\frac{C_5}{\beta} \frac{du_5}{dt} = - (y_{15} + y_{25} + y_{35}) u_5 + y_{15} u_1 + y_{25} u_2 + g_{25} + y_{35} u_3 + g_{05}$$

Voor het vetcompartiment (6):

$$C_6 \frac{du_6}{dt} = - (y_{16}) u_6 + y_{16} u_1$$

Voor het interstitieel compartiment (7):

$$C_7 \frac{du_7}{dt} = - (y_{17} + y_{78}) u_7 + u_{17} u_1 + y_{78} u_8$$

Voor het intracellulair compartiment (8):

$$C_8 \frac{du_8}{dt} = - (y_{78}) u_8 + y_{78} u_7$$

Hierbij zijn  $C_1$  tot en met  $C_8$  het volume van de compartimenten,  $y_{ij}$  de flow tussen 2 compartimenten in l/h en  $g_{ij}$  de flux tussen 2 compartimenten in mg/h. Zie voor een verklaring van de symbolen de schema's uit appendices 7.2 en 7.3. In het hier geselecteerde deel van de FORTRAN source listing van het model MACDOPE is te zien hoe de afgeleiden van de concentraties  $Y(1)$  t/m  $Y(8)$  in de 8 compartimenten worden berekend, uit de termen die overeenkomen met de flow's en de fluxen uit bovengenoemde vergelijkingen.

$$A52 = (G(2) + TIN(2)) * C(2) / C(5)$$

$$A53 = (G(5) + TIN(3)) * C(3) / C(5)$$

$$A14 = TIN(4) * C(4) / C(1)$$

$$A15 = TIN(5) * C(5) / C(1)$$

$$A16 = TIN(6) * C(6) / C(1)$$

$$A17 = TIN(7) * C(7) / C(1)$$

$$A25 = TIN(2)$$

$$A35 = TIN(3)$$

$$A32 = G(3) * C(2) / C(3)$$

$$A71 = TIN(7)$$

$$A78 = TIN(8) * C(8) / C(7)$$

```

en  AM(1)=TIN(1)+A14+A15+A16+A17)/C(1)
    AM(2)=G(2)+G(3)+TIN(9)+TIN(2)
    AM(3)=G(4)+G(5)+TIN(3)
    AM(4)=TIN(4)
    AM(5)=TIN(5)+TIN(3)*C(3)/C(5)+TIN(2)*C(2)/C(5)
    AM(6)=TIN(6)
    AM(7)=TIN(7)+TIN(8)*C(8)/C(7)
    AM(8)=TIN(8)

en  DERY(1)= -AM(1)*Y(1)+A14*Y(4)+A15*Y(5)+A16*Y(6)
    &                                     +A17*Y(7)+G(1)
    DERY(2)= -AM(2)*Y(2)+A25*Y(5)
    DERY(3)= -AM(3)*Y(3)+A32*Y(2)+A35*Y(5)+AL3
    DERY(4)= -AM(4)*Y(4)+AM(4)*Y(1)
    DERY(5)= -AM(5)*Y(5)+TIN(5)*Y(1)+A52*Y(2)+A53*Y(3)+G(6)
    DERY(6)= -AM(6)*Y(6)+AM(6)*Y(1)
    DERY(7)= -AM(7)*Y(7)+A71*Y(1)+A78*Y(8)
    DERY(8)= -AM(8)*Y(8)+AM(8)*Y(7)

```

waarbij  $C(1)$  t/m  $C(8)$  een relatie hebben met de volumina  $C_1$  t/m  $C_8$ ;  $TIN(1)$  t/m  $TIN(8)$  een relatie hebben met de tijdconstanten  $\tau_{ij}$  en de flow  $y_{ij}$ , en  $G(2)$  t/m  $G(6)$  een relatie hebben met de flux  $g_{ij}$ . Verder is  $TIN(1)$  een functie van  $y_{10}$  m.b.t. de eliminatie en  $G(1)$  een functie van  $g_{01}$  m.b.t. het ontstaan van een plasmaconcentratie van een stof als er een afbraakprodukt is.

Uit de afgeleiden voor de concentraties van de stof ( $DERY(1)$  t/m  $DERY(8)$ ) bepaalt het programma MACDOPE m.b.v. de numerieke twee stappen Runge Kutta oplossingsmethode voor differentiaal vergelijkingen de concentraties van de vrije, ongebonden geneesmiddelen en de afbraakprodukten ( $Y(1)$  t/m  $Y(8)$ ).

In appendix 7.4 wordt de analoge notatiewijze gegeven van het model met de FORTRAN nomenclatuur ( $TIN, C, G, DERY$  etc.). In deze figuur zijn tevens de relaties vermeld tussen deze FORTRAN-namen en de patiëntparameters  $Pl$  t/m  $P23$  met de geneesmiddelparameters  $D1$  t/m  $D52$  (appendices 7.5 en 7.6). Er is hiermee een voor de praktijk belangrijk direct verband gelegd tussen de patiëntparameters en geneesmiddelparameters in MACDOPE met de actieve processen (flux;  $g_{ij}$ ) en de passieve processen (flow;  $y_{ij}$ ) en met de modelbeschrijving zoals Bloch, Ingram en Dickinson die gaven in 1980.

## Resultaten

Met het computersimulatieprogramma MACDOPE kunnen de concentraties in het plasma van alle stoffen die zich in het model bevinden, zowel de moederstoffen als afbraakprodukten tot maximaal 6 stuks op het beeld-

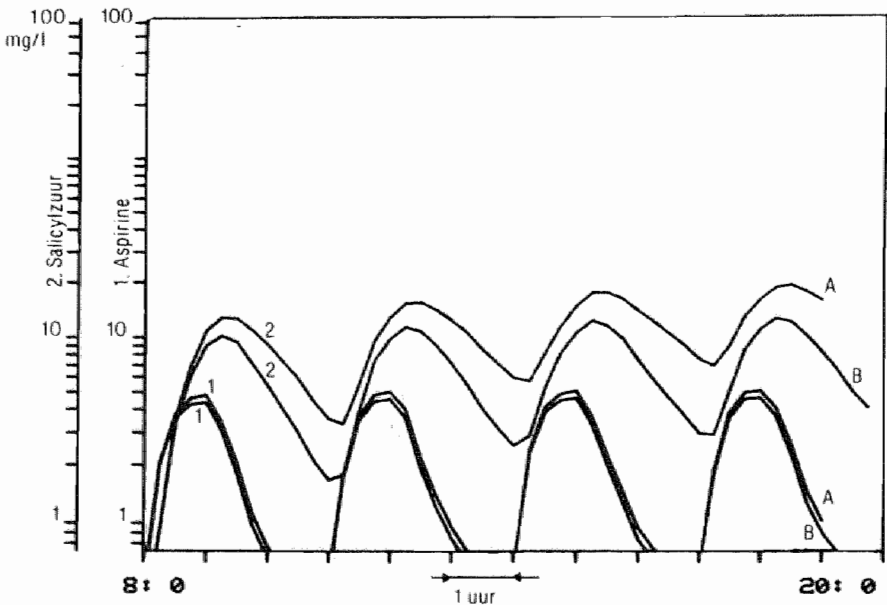
scherm getekend en tegelijkertijd numeriek worden weergegeven.

De y-assen waarlangs de concentraties worden uitgezet zijn zodanig ingedeeld dat het normale concentratieverloop goed in beeld wordt gebracht.

In de hier beschreven casuïstiek zal worden ingegaan op experimenten die studenten met MACDOPE kunnen doen.

### Acetylsalicylzuur (Aspirine<sup>R</sup>)

In figuur 7.2 zijn resultaten te zien van twee experimenten die gedaan zijn met acetylsalicylzuur (200 mg per os, om de 3 uur) bij een gezonde jonge mannelijke vrijwilliger. De plasmaconcentraties van acetylsalicylzuur en de gevormde metaboliet salicylzuur zijn gesimuleerd over 12 uur (van 8.00 tot 20.00 uur). Bij acetylsalicylzuur treedt geen accumulatie op. De halfwaardetijd (ca. 20 minuten) is ook van dien aard dat bij dit doseringsschema geen accumulatie optreedt. Bij het salicylzuur is bij dit doseringsschema wel sprake van enige accumulatie. Als de pH van de urine alkalischer wordt (de urine pH,



Figuur 7.2 : Het concentratieverloop van acetylsalicylzuur (Aspirine<sup>R</sup>) en salicylzuur bij toediening van 200 mg, per os, om de 3 uur bij een gezonde jonge mannelijke vrijwilliger (A) en bij dezelfde vrijwilliger maar dan met een urine pH = 7.5 (alkalisch) (B).

normaalwaarde is 5.5, wordt op 7.5 gebracht) dan verdwijnt het salicylzuur sneller uit het plasma. Er is dan minder reabsorptie in de nier en dus minder accumulatie van salicylzuur in het lichaam.

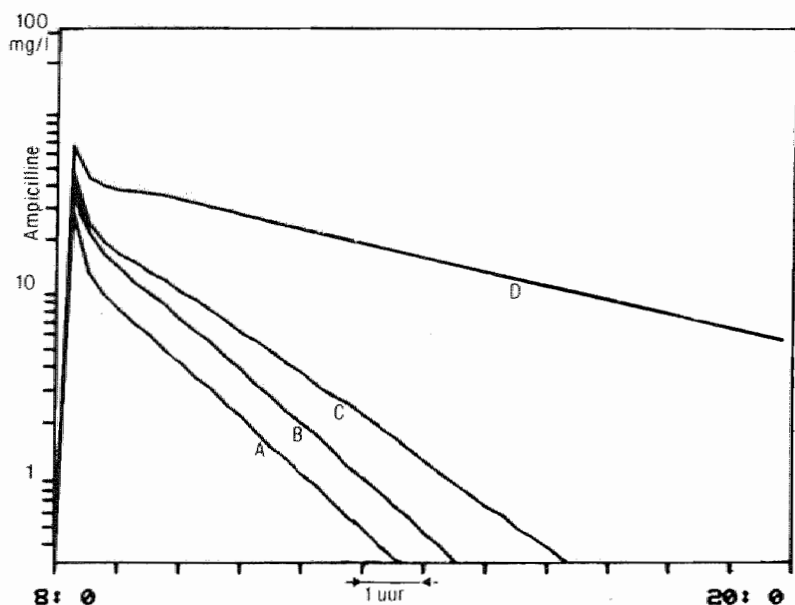
Studenten kunnen bij deze casus als zij dat willen ingaan op de begrippen halfwaardetijd, accumulatie, afbraakstoffen, vetoplosbaarheid en pH verschillen bij plasma en urine in de nier. Deze casus is vaak een soort introductie voor de mogelijkheden die dit programma biedt.

### Ampicilline

In figuur 7.3 zijn resultaten te zien van 4 aparte experimenten die gedaan zijn met het antibioticum ampicilline bij a. een jonge mannelijke vrijwilliger, b. een pasgeborene, c. een 80-jarige man en d. een 50-jarige vrouw met een gestoorde nierfunctie. Bij deze casus wordt de studenten gevraagd naar hun begrip over halfwaardetijd, verdelingsvolume en klaring. Studenten dienen bij dosering rekening te houden met het lichaamsgewicht. Bij de volwassen vrijwilliger van 75 kg is 500 mg ampicilline i.v. gegeven (curve a.). Bij de pasgeborene van 4.5 kg lichaamsgewicht is 50 mg ampicilline i.v. gegeven (curve b.). Bij een patiënt met een nierfunctiestoornis is het van groot belang te zien dat halfwaardetijd sterk verlengt is en sterke accumulatie optreedt als een herhalingsdosis na eenzelfde tijd wordt gegeven als gebruikelijk bij een gezonde persoon. Daarom dient in het geval van een patiënt met een nierfunctiestoornis in het algemeen voorzichtigheid in acht te worden genomen (curve d.). Studenten kunnen door constructie in de figuur en uitgaande van farmacokinetische theorie hierover bepalen wat de halfwaardetijden zijn en de concentraties op het moment even na i.v. toediening ( $C_0$ ; wordt verkregen door extrapolatie van de curve in de eliminatiefase naar  $t=0$ ). Uit de formule voor de berekening van het verdelingsvolume ( $V_d = D_{i.v.}/C_0$ ) en voor de berekening van de klaring (klaring =  $0.693V_d/t_{1/2}$ ) kunnen studenten een duidelijk overzicht leren krijgen over het probleemveld van de farmacokinetiek (Saunders et al., 1982).

### Discussie

Het computersimulatieprogramma MACDOPE is enkele jaren intensief en net als AORTA vanaf het begin in gebruik. Het is vanaf het studiejaar 1978/1979 opgenomen in het keuzeblok farmacologie en in de blokken over



Figuur 7.3 : Het concentratieverloop van ampicilline in het plasma bij 4 verschillende proefpersonen:

proefpersonen	dosering	$C_o$ (mg/l)	$t_{1/2}$ (min)	$V_d$ (liter)	klaring (l/min)
a. volwassene 75 kg	500 mg i.v.	18	60	27.8	321
b. neonaat 4.5 kg	50 mg i.v.	30	60	1.67	19
c. 80-jarige	500 mg i.v.	30	80	16.7	144
d. nierfunctie- stoornis <sup>1)</sup>	500 mg i.v.	48	270	10.4	28

1) patiëntfactoren P9 (GFR) = 0.5 (6%) en P12 = 0.

embryo en foetus (2.1) en over koorts en infecties en ontstekingen (3.1). Zowel de versie MACDOPE (in het Engels maar met beperkte grafische outputmodelijkheden) als MACDOPEX (in het Nederlands en met kwalitatief betere grafische mogelijkheden) zijn door vele studenten bij hun studie gebruikt.

De aspirinecasus stimuleert de studenten na te denken over opname-mechanismen in de maag en de invloed van andere oraal ingenomen voedingsstoffen of geneesmiddelen die de pH van de maag en de darm beïnvloeden.

De ampicillinecasus geeft de studenten inzicht in de begrippen half-

waardetijd en verdelingsvolume.

Studenten gebruiken voor experimenten niet alleen geneesmiddelen als Aspirine<sup>R</sup> en ampicilline maar ook diazepam, lidocaïne, amphetamine en penicilline e.d. Veelal experimenteren studenten met de doserings-schema's maar ook testen zij de mogelijkheden uit van grote doses. De studenten worden door het programma geattendeerd bij een overschrijding van de maximale toegestane dosis. Het computersimulatieprogramma controleert of de plasmaconcentraties niet (te) hoog worden en maakt, indien dit wel het geval is, de studenten hierop opmerkzaam.

De casuïstiek is door H. Thijssen van de capaciteitsgroep farmacologie ontworpen en uitgetest. MACDOPE is nu door ongeveer 150 studenten gebruikt. Het is opgenomen in 3 blokken en over 13 periodes verspreid tussen 1979 en 1982 gebruikt door groepen van 4 tot 20 studenten per periode. Het model is in dit proefschrift zodanig ontleed in zijn essentiële onderdelen dat met een geringe tijdsinspanning het model onder het RL-computersimulatiesysteem in het onderwijs kan worden opgenomen.

#### Referenties

- Bloch, R., D. Ingram, G.D. Sweeney, K. Ahmed, C.J. Dickinson,  
MACDOPE: a simulation of drug disposition in the human body.  
Mathematical considerations. J.Theor.Biol. 87, 211 (1980).  
Ingram, D., C.J. Dickinson, J. Saunders, M. Sherriff, R. Bloch,  
G. Sweeney, K. Ahmed,  
Application of a pharmacokinetic simulation program in pharmacy  
courses. Comput.Educ. 3, 335 (1979).  
Lammers W., F.A. Nelemans, Th.J. Bouwman, J. van Noordwijk, L. Offer-  
haus, W.M. Rosinga, A. Vermeulen (red),  
Algemene farmacotherapie. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmij.  
B.V. (1980) Leiden. 4e druk, deel I & II.  
MACDOPE,  
MACDOPE, computer simulation of pharmacokinetics. Manual, Hamilton,  
Canada (1977).  
Saunders, L., D. Ingram, C.J. Dickinson, M. Sherriff,  
A comprehensive computer simulation of drug metabolism and pharmaco-  
kinetics. Comput.Educ. 6, 243 (1982).

#### Literatuurlijst

- Argenio, D.Z.d', A. Schumitzky,  
A program package for simulation and parameter estimation in  
pharmacokinetic systems. Comp.Programs Biomed. 9, 115 (1979).  
Bozler, G., G. Heinzl, F.W. Koss, M. Wolf,  
Modelentwicklung in der Pharmakokinetik (Teil I, II, III, IV, V),  
Arzneimittel Forsch./Drug Res. 27, 897 (1977).  
Danek, A.,  
The use of computers in pharmacokinetics. Int.J.Clin.Pharmacol. 16,  
345 (1978).



Gomeni, R., C. Gomeni,

Automod: A polyalgorithm for an integrated analysis of linear pharmacokinetic models. *Comput.Biol.Med.* 9, 39 (1979).

Johnson, F., C.G. Wilson,

A microprocessor-based simulator for teaching pharmacokinetics. *Br.J.Pharmacol.* 67, 502P (1979).

Kahn, N., J.T. Bigger,

Instruction in pharmacokinetics: A computer-assisted demonstration system. *J.Med.Educ.* 49, 292 (1974).

Krauer, B., F. Krauer,

Drug kinetics in pregnancy. *Clin.Pharmacokinet.* 2, 167 (1977).

Neumann, M.,

Simulation on a digital computer. *Simulationsmethoden in der Medizin und Biologie*, Workshop. Springer Verlag Berlin. (1977).

Notari, R.E.,

Biopharmaceutics and pharmacokinetics. Marcel Dekker, New York (1975).

Saunders, L., M. Sherriff, J. Dickinson, D. Ingram,

MACDOPE, an interactive computer program for the simulation of pharmacokinetics in the human. *J.Pharm.Pharmacol.* 30, 93P (suppl.) (1978).

Struyker Boudier, H.A.J.,

Computermodellen als hulpmiddelen bij farmacotherapeutisch onderzoek. MIC 1978. Verslag van het eerste medisch informatica congres, CMBI-MIM, 281 (1978). (Red. A. Hasman).

## HOOFDSTUK 8

### Computersimulatieprogramma ANAMNESE

#### Onderwijsdoel

Het computersimulatieprogramma ANAMNESE is speciaal ontworpen om studenten de gelegenheid te geven zich te trainen in het opnemen van de anamnese bij een willekeurige patiënt met een bepaald ziektebeeld. Voordat de student een anamnese bij een echte patiënt af gaat nemen wordt hem hier een kans geboden de anamnese te leren overzien bij willekeurige ziektebeelden. Er kan met dit programma op een eenvoudige (en goedkope) manier een arts-patiënt omgeving worden gesimuleerd (Gerritsma en Smal, 1979). Is een bepaalde computersimulatiepatiënt niet relevant of afgewerkt, dan kan direct een andere patiënt worden uitgekozen. De student kan eenvoudiger dan bij een gewone simulatiepatiënt gebruik maken van het direct toegankelijk patiëntenbestand van het ANAMNESE programma. Daarnaast kan een student gebruik maken van dit programma op het moment dat hij er aan toe is.

Het programma ANAMNESE laat de student kennis maken met de klassieke opbouw van de anamnese, waarbij voorkomen wordt dat vragen worden gesteld gericht op een voorkeurshypothese. Andere manieren bij het opnemen van een anamnese worden nadrukkelijk niet uitgesloten bij het hanteren van dit programma. Bij het programma wordt de nadruk evenwel niet gelegd op probleem oplossen maar in het krijgen van een compleet overzicht van de anamnese. Het programma is ingedeeld en gebaseerd op principes volgens het leerboek der anamnese en der fysische diagnostiek van Formijne en Mandema (Formijne en Mandema, 1976). Belangrijk volgens deze methode is dat de student alle tracti doorloopt alvorens hij (een) voorlopige diagnose(s) formuleert. Bij de patiënt dient eerst de speciële anamnese te worden afgehandeld, gericht op de klacht waar de patiënt mee komt. Vervolgens wordt de patiënt uitvoerig (en van top tot teen) uitgevraagd. Er blijft overigens ruimte voor andere methodes voor het opnemen van een algemene anamnese indien de docent dit wenst.

Er is bij dit programma verder nog een systeem van boodschappen of berichten op bepaalde momenten, dus van begeleiding (tutorial). Tevens beschikt het programma over een systeem van zelftest vragen die beantwoord dienen te worden alvorens verder te gaan. De resultaten daarvan

komen aan het eind van een programmasessie bij de evaluatie van een patiënt weer terug.

Algemene methode die aan het programma ten grondslag ligt.

Het computersimulatieprogramma ANAMNESE is oorspronkelijk ontwikkeld in Utrecht bij de Rijksuniversiteit Utrecht (Min, 1978; Min en Ephraïm, 1979) op het Instituut voor Nucleaire Geneeskunde in samenwerking met de Kliniek voor Inwendige Geneeskunde van de Medische Faculteit, Academisch Ziekenhuis Utrecht (AZU). Het project "Ontwikkelen van een zelfstudieprogramma voor differentiaal onderzoek" waaruit dit ANAMNESE programma voortkwam diende t.b.v. een inventarisatie van de mogelijkheden die de computer kan bieden bij de differentiaal diagnostiek (Raus en Raus, 1974).

Het programma is niet gebaseerd op een wiskundig model zoals andere hier beschreven computersimulatieprogramma's. Het laat studenten vrij om die vraag te stellen aan de computersimulatiepatiënten die zij zelf nodig vinden. Het programma heeft op dit moment 600 verschillende vragen in een vragenbestand verdeeld in 11 hoofdstukken (tracti). In de onderstaande lijst staan de belangrijkste thema's (trefwoorden) die kunnen worden uitgevraagd bij het opnemen van een anamnese.

1. Algemene klachten: ziek, lusteloos, moe, koorts, eetlust, dorst, gewichtsveranderingen, transpireren, jeuk, vatbaarheid voor infecties.
2. Tractus circulatorius: kortademigheid, aantal kussens, dikke enkels, 's nachts plassen, pijn op de borst, hartkloppingen, langzame hartslag, overslaan van hartslag, bewustzijnsverlies, pijn in kuiten bij het lopen, koude handen of voeten, dikke pijnlijke benen, open benen, verhoogde bloeddruk, dieet bij zwangerschap.
3. Tractus respiratorius: hoesten, slijm opgeven, bloed ophoesten, piepende ademhaling, kortademigheid, vaak verkouden, hooikoorts, keelontsteking, heesheid, pijn op de borst.
4. Tractus digestivus: stinkende adem, pijnlijke mondhoeken, tandontstekingen, makkelijk bloedend tandvlees, zwellingen in de mond, wonden in de mond, pijnlijke tong, verdikkingen in de tong, droge mond, pijnlijke keel, moeilijk openen van de mond, slikklachten, prop in de keel, vaak verslikken, niet zakken van voedsel, pijn bij slikken, pijn in de buik, zuurbranden, overmatig vocht in de mond, boeren, voedselintolerantie, misselijkheid, braken, verstoppingen, diarree, ontlasting, aambeien, gele huid of oogwit.
5. Tractus urogenitalis: urineerpatroon, veranderingen in urinepatroon, pijn bij urineren, laten lopen van de plas, mictie, persen bij urineren, slappe straal, nadruppelen, afbreken van de straal, niet voelen aankomen van de plas, vreemde kleur, vies ruikend, bloed in de urine, pijn in de zij, menstruatie, vaginale afscheiding, aantal kinderen, zeer zware kinderen bij de geboorte, impotent.

6. Tractus locomotorius: pijn in de gewrichten, stijfheid, pijn in de nek, rugpijn, bewegingsbeperkingen van de rug, verkromming van de rug, pijn in armen, pijn in benen, krachtsverlies in armen en benen, pijn in de botten.
7. Tractus haemopoeticus: bleke huidskleur, rode huidskleur, blauwe plekken, bloeditstortingen, huid- of slijmvliesbloedingen, nabloeden uit kleine wondjes, nabloeden bij kies- of tandtrekken of bij bevallingen, klierzwellingen.
8. Endocrien systeem: zwellingen in hals, kouwelijkheid, slecht verdragen van de warmte, nervositeit, drift- of huilbuien, trillen van de handen, buitensporige haaruitval of haargroei, toonhoogte van de stem, veranderingen in maai van (hand)schoenen.
9. Centraal zenuwstelsel: gezichtsvermogen, zwarte vlekken voor de ogen, dubbel zien, pijn in beide ogen, gehoor, oorpijn, oorsuizen, smaakvermogen vermindering, duizeligheid, hoofdpijn, sufheid, verlammingen, tastzin, doof gevoel of prikkelingen of krampen of krachtsverlies in handen of voeten, onwillekeurige bewegingen, spraakstoornissen, toevallen, slaapstoornissen, somber gestemd, drift- of huilbuien.
10. Huid: huidafwijkingen.
11. Verdere gegevens: familie, eetgewoonten, roken, drinken, medicijngebruik, hobby's, gezin, familie-omstandigheden, beroep, vroegere ziekten.

Elke klacht uit deze lijst kan verder meer of minder gedetailleerd worden uitgevraagd met vragen als:

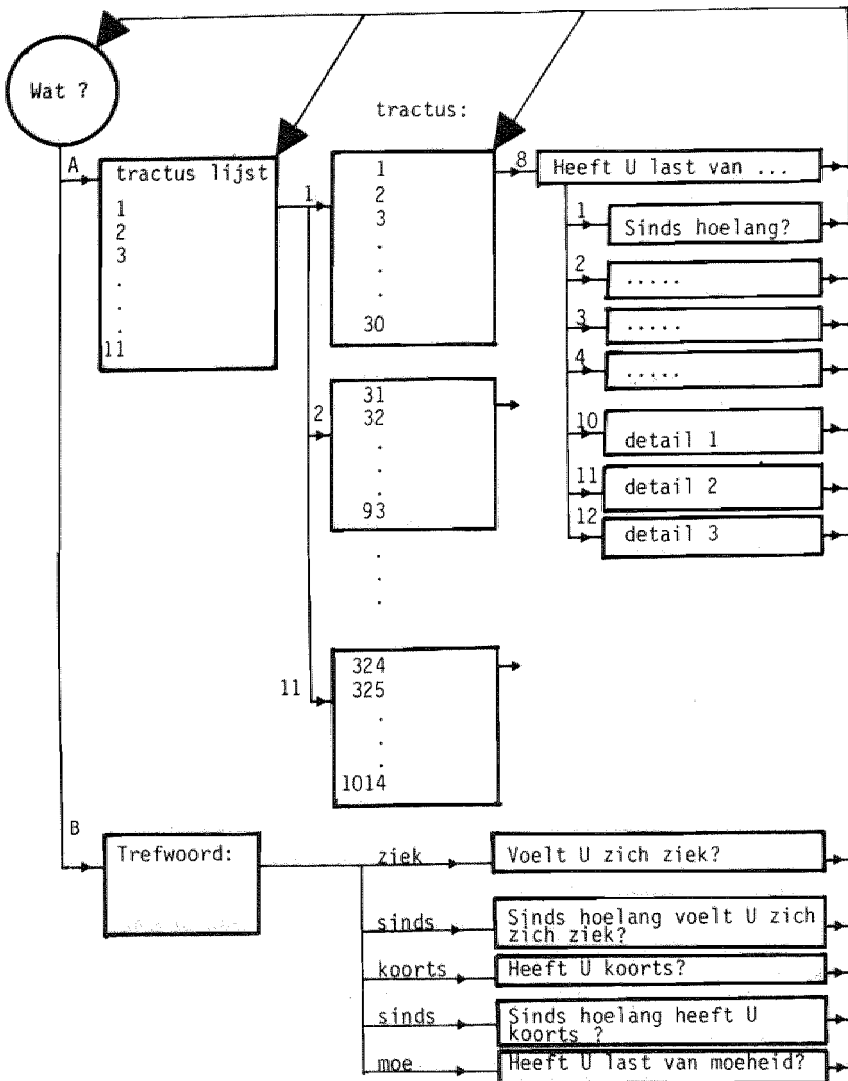
*Sinds hoe lang heeft U last van deze klacht?  
 Wat is het tijdsverloop van deze klacht?  
 Verbetert of verergert deze klacht?  
 Waarmee gaat deze klacht gepaard?  
 Waar is deze klacht gelokaliseerd?  
 etc...etc...*

Het programma kan putten uit 2000 à 3000 verschillende antwoorden die zijn opgeslagen in een antwoordenbestand. Een patiënt is dan vast omschreven als elke vraag naar één antwoord uit dit antwoordenbestand refereert. Deze data is de basis van een patiëntencasus.

Op dit moment wordt het simulatieprogramma aangeboden met 8 verschillende patiëntencasus (Handleiding ANAMNESE, 1982). Deze casuïstiek is m.n. ontwikkeld in het kader van het onderwijsblok over kortademigheid en pijn op de borst (blok 3.3), vandaar dat het accent hier wat nadrukkelijk ligt op klachten over pijn op de borst, terwijl het vragenbestand verdergaande mogelijkheden biedt.

1. Vrouw van 70 jaar, weduwe. Klacht: pijn op de borst. Diagnose: rheumatoïde arthritis, angina pectoris, ulcus duodeni.
2. Man van 48 jaar, jarenlang bakkersknecht, sinds kort bankemployé, gehuwd. Klacht: pijn op de borst. Diagnose: hyperventilatiesyndroom, oesophagusspasmen.
3. Vrouw van 35 jaar, parttime ponstypiste, gehuwd. Klacht: benauwdheid met pijn. Diagnose: longembolie.

4. Man van 30 jaar, lasser, vrijgezel. Klacht: pijn op de borst. Diagnose: syndroom van Tietze.
5. Man van 70 jaar, weduwnaar, vroeger eigenaar van slagerij. Klacht: pijn op de borst. Diagnose: angina pectoris.



Figuur 8.1 : Twee manieren waarop vragen gesteld kunnen worden in het programma ANAMNESE.  
Methode A: Kiezen van vragen uit een aangeboden hoeveelheid.  
Methode B: Zoeken van vragen met een trefwoord.  
Beide methoden worden door elkaar gebruikt.

6. Man van 52 jaar, rij-examinator, gehuwd. Klacht: pijn op de borst.  
Diagnose: acuut hartinfarct.
7. Vrouw van 40 jaar, huisvrouw en parttime serveerster, gescheiden.  
Klacht: pijn op de borst. Diagnose: reflux oesophagitis.
8. Vrouw van 60 jaar, huisvrouw, gehuwd. Klacht: gewone benauwdheid.  
Diagnose: decompensatio cordis links.

Het zijn patiënten met klachten over pijn op de borst of benauwdheid. Patiënt 1 en 2 hebben meerdere ziekten en patiënt 3 tot en met 8 hebben een enkele ziekte. Bij alle patiënten geldt dat een voorlopige diagnose stellen pas goed mogelijk is als de anamnese volledig wordt afgenomen, vooral bij patiënten met meerdere ziekten. De patiënten en het bijbehorend patiëntenmateriaal zijn ontworpen door een arts en een student-assistente (C. Bleys en G. Jongmans-Liedekerken). De patiëntencasussen zijn getest door tientallen studenten en enkele artsen zowel in Utrecht als in Maastricht. De ontwerper van een patiëntencasus hoeft niet bekend te zijn met het programma of geoefend te zijn. Als de ontwerper goed voor ogen staat welke echte patiënt hij als patiëntencasus wil opvoeren, dan zijn enkele uren tijdsinvestering voldoende. Voor het ontwerpen van een patiëntencasus zijn voorgedrukte vragen- en antwoordenlijsten ontwikkeld. Het invoeren van de gegevens en het uittesten van het materiaal wordt door derden gedaan. Bij iedere patiëntencasus dient vermeld te worden welke vragen er essentieel zijn bij de anamnese. Dat zijn vragen die echt gesteld moeten worden om tot een goede diagnose te kunnen komen aan het eind van het programma. Verder kan de ontwerper bij zijn patiëntenmateriaal zelftestvragen opstellen. Deze zelftestvragen kunnen in het programma worden opgenomen om de student op speciale momenten, die uitsluitend afhangen van de wijze waarop een student de anamnese doorloopt, te ondervragen. Dit geeft de mogelijkheid iets te weten te komen over zijn bevindingen tot dan toe en hoe de student, gezien de bevindingen, denkt verder te gaan met de anamnese. In het programma kan de student na elke vraag die hij aan de patiënt stelt een dergelijke multiple choice vraag of een boodschap verwachten. Op het moment dat het antwoord van de patiënt op een vraag gekomen is kan de student gevraagd worden commentaar te geven. Hiervoor is een optie ingebouwd die dit registreert in een studentenresultatenbestand. Voor de student bestaat er voor het stellen van een zeer specifieke vraag nog de mogelijkheid, op elk gewenst moment, een vraag te zoeken. Het zoeken van een vraag gebeurt met het intypen van een kort trefwoord of een deel van een woord. Dan worden in het trefwoorden-

en synoniemenbestand die vragen gezocht die op dat thema betrekking hebben. Op deze manier wordt een iets realistischere manier van vragen stellen verkregen.

Figuur 8.1 geeft van deze methode een beeld. De methode met het zoeken van vragen met een trefwoord (methode B) en die van het stap voor stap kiezen van vragen (methode A) worden naast elkaar gebruikt tijdens een programma sessie.

### Programmabeschrijving

Het hoofdprogramma ANAMNESE is opgebouwd uit een tiental verschillende opties (modes) en communiceert daarvoor met 8 databestanden met gesorteerde gegevens. Twee hulpprogramma's zijn daarbij ontworpen om deze databestanden te onderhouden, uit te breiden en om listings van hun inhouden te maken. Zie appendix 8.1.

Het anamneseprogramma kent in totaal ongeveer 600 vragen die elk een uniek nummer bezitten. Deze vragen zijn verdeeld in 11 hoofdstukken, dit zijn 9 tracti en 2 hoofdstukken van algemene aard. Zie appendix 8.2. Elk hoofdstuk c.q. tractus kent hoofdklachtvragen (in totaal 143) en detailvragen over deze hoofdklachtvragen (in totaal 405). Het merendeel van deze vragen heeft een volledig eigen vraagtekst in het vragenbestand waarbij het indexnummer in dat vragenbestand overeenkomt met het unieke nummer van de vraag (in totaal 337). De overige vragen, detailvragen, worden qua tekst samengesteld uit delen van de hoofdklachtvragen (in het totaal 222 type 1, 2, 3 of type 4 - vragen). De detailvragen van het type 1, 2, 3 of 4 kunnen wat betreft vraagtekst geheel en al worden samengesteld uit gegevens van het vragenbestand van een hoofdklachtvraag en maken dat dit vragenbestand in aantal ongeveer de helft (326) kan zijn van het aantal vragen dat in werkelijkheid in het totaal gesteld kan worden. Zie appendix 8.3. Een belangrijk gedeelte van de totale hoeveelheid gegevens over één patiënt bij dit programma zijn de antwoorden die bij de vragen horen. De opbouw, de indeling en de notatiewijze van het vragenbestand is met een voorbeeld uit het hoofdstuk algemene klachten en tractus circulatorius als volgt:

Algemene hoofdklachtvragen:

Heeft U last van lusteloosheid?	v10
Heeft U last van moeheid?	v12
Heeft U last van koorts?	v14
Heeft U in het verleden last van koorts gehad?	v22

en hoofdklachtenvragen uit de tractus circulatorius:

Heeft U last van dikke enkels? v39

Moet U 's nachts wel eens plassen? v41

Heeft U last van pijn op de borst? v43

Heeft U last van pijn op de borst gehad in het verleden? v57

Bij al deze hoofdklachtvragen is het mogelijk meer details te vragen over een dergelijke klacht zoals bij v10:

Sinds hoe lang heeft U last van lusteloosheid? (i=364) (type 1)

Wat is het tijdsverloop van het ontstaan van de lusteloosheid? (i=365) (type 2)

en:

Welk deel van de dag heeft U last van lusteloosheid? (i=11) (type 5)

Bij v43 en v57 horen detailvragen:

Sinds hoe lang heeft U last van pijn op de borst? (i=391) (type 1)

Wat is het tijdsverloop van ontstaan van de pijn op de borst? (i=392) (type 2)

Verergert of verbetert de pijn op de borst? (i=393) (type 3)

Waarmee gaat de pijn op de borst gepaard? (i=394) (type 4)

en de detailvragen van het type 5:

Hoe vaak heeft U klachten over pijn op de borst? v44

Waar is of was deze pijn op de borst gelokaliseerd? v46

Wat is of hoe was de aard van deze pijn op de borst? v47

Straalt of straalde deze pijn op de borst uit? v48

Hoe lang duurt of duurde deze aanval van pijn op de borst? v49

Treedt of trad deze pijn op de borst op bij inspanning? v50

Gaat of ging deze pijn op de borst over in rust? v51

Gaat of ging deze pijn op de borst over met Nitrobaat<sup>R</sup>? v52

Hoe lang na Nitrobaat<sup>R</sup> gaat of ging deze pijn op de borst over? v53

Staat of stond deze pijn op de borst in verband met hoesten, koude, ademhaling, emoties, bukken of plat liggen? v54

Staat of stond deze pijn op de borst in verband met de ademhaling? v55



Staat of stond deze pijn op de borst in verband met  
hoesten?

v56

en speciaal alleen bij v57 dan nog:

Hoe lang geleden had U die klachten over pijn op  
de borst?

v45

Met betrekking tot de aard van de klachten over pijn op de borst en  
de aard van de klachten over pijn op de borst die de patiënt vroeger  
had wordt in dit programma vanwege de onoverzichtelijkheid die dan  
zou optreden meestal geen onderscheid gemaakt.

In de klachten die als hoofdklachtvraag zijn opgevoerd onderscheidt  
het programma de klacht die de patiënt nu heeft (totaal 127), de  
klacht die de patiënt vroeger had (totaal 11) en een aantal vragen  
die in het programma (c.q. in de rij met vragen) met een trefwoord  
worden aangegeven (totaal 5) zoals:

Op hoeveel kussens slaapt U?

v38

Hoe is Uw ontlasting?

v158

Hoe is Uw urinepatroon?

v169

De antwoorden in het antwoordenbestand zijn opgedeeld in categorieën,  
waarbij het overgrote deel van de antwoorden behoort tot de categorie  
van vrije antwoorden. De ontwerper van een patiënt zal altijd behoefte  
houden om, buiten de grote hoeveelheden antwoorden die al in het ant-  
woordenbestand zijn opgenomen, eigen antwoorden van de patiënt te  
formuleren, geheel naar eigen inzichten. Een dergelijk antwoord wordt  
dan toegevoegd aan het antwoordenbestand en krijgt dan zijn eigen,  
nog niet bestaand indexnummer.

De indeling en de notatiewijze van deze (in totaal 10) categorieën is  
als volgt.

Categorie korte antwoorden:

ja (k=1)

a1

nee (k=2)

a2

af en toe (k=3)

a3

Categorie antwoorden op een "sinds-hoe-lang-vraag":

op dit moment (k=5)

a5

sinds enkele seconden (k=6)

a6

sinds een halve minuut (k=7)

a7

sinds een minuut (k=8)

a8

etc.

Categorie antwoorden op een "waarmee-gepaard-vraag":

met niets gepaard (k=85)	a85
met hartkloppingen (k=86)	a86
met hoesten (k=87)	a87
met pijn op de borst (k=88)	a88

Categorie algemene antwoorden:

ja, zowel bij vast als vloeibaar voedsel (k=427)	a427
ja, speciaal spruitjes geven slikklachten (k=502)	a502
de pijn straalt uit naar de schouder, de armen en naar de rug (k=333)	a333

Zo kunnen we ervan uitgaan dat een patiënt, afgezien van zijn persoonlijke gegevens zoals naam, geslacht, nationaliteit e.d. door 600 antwoorden bepaald is en vast ligt als casus in dit anamneseprogramma.

Het is bij deze opzet met vraag en antwoord databanken niet noodzakelijk de hele vraag en het hele antwoord op te slaan maar er kan worden volstaan met de data-opslag van de index  $k$  van het antwoord  $a_{ij}$  in een array met een grootte van 600 waarbij de index overeenkomt met de vraag  $v_i$  en index  $i$  uit het vragenbestand.

Een element uit dit patiëntenbestand  $A$  dat antwoord  $a_{ij}$  bevat wordt als volgt gedefinieerd:

$$a_{ij} = A(p_j, v_i)$$

waarbij  $1 \leq i \leq 600$  of eventueel meer

en  $1 \leq j \leq 10$  of meer

en  $1 \leq a_{ij} \leq 3000$  of meer

en  $A$  een array  $10 \times 600$  is.

Dit antwoord  $a_{ij}$  wordt aan de student getoond als hij patiënt  $p_j$  de vraag  $v_i$  stelt.

Een patiënt  $p_j$  heeft bij dit programma niet alleen gegevens opgeslagen in het bestand  $A$ , er is ook nog een bestand  $B$  waarin allerlei persoonlijke gegevens zijn opgeslagen, die niet zijn te coderen zoals naam, nationaliteit, vroegere ziekten, medicijngebruik, gewicht, hobby's, etc. Als patiënt  $j$  is  $p_j$ , dan bevat  $B$  informatie  $b_{lj}$  die als volgt wordt gedefinieerd:

$$b_{lj} = B(p_j, v_l)$$

waarbij  $1 \leq l \leq 20$  ( $v_l \neq v_i$ )

en  $1 \leq j \leq 10$  of meer

en  $B$  een bestand is dat 20 gegevens per patiënt  $p_j$  kan bevatten.

Deze gegevens  $b_{lj}$  worden aan de student getoond als hij de voorgeschiedenis van een patiënt vraagt (9 stuks) of kiest uit een van de 11 afzonderlijk te kiezen opties.

De persoonlijke gegevens van patiënt 2 ( $p_2$ ) zien er als volgt uit.

Voorgeschiedenis:

Geslacht: man	(1 = 1)	$b_{1,2}$
Leeftijd: 48 jaar	(1 = 2)	$b_{2,2}$
Woonplaats/nationaliteit: nederlandse	(1 = 3)	$b_{3,2}$
Burgerlijke staat: gehuwd, 2 kinderen	(1 = 4)	$b_{4,2}$
Verwezen door: huisarts	(1 = 5)	$b_{5,2}$
Redenen verwijzing: pijn op de borst	(1 = 6)	$b_{6,2}$
Hoofdklacht: pijn op de borst	(1 = 7)	$b_{7,2}$
Gewicht: 70 kilogram	(1 = 8)	$b_{8,2}$
Lengte: 170 cm	(1 = 9)	$b_{9,2}$
en Medicijnen: geen	(1 = 12)	$b_{12,2}$
Beroep: bankemployé	(1 = 13)	$b_{13,2}$
Vroegere ziekten: 15 jaar geleden maagoperatie wegens maagbloeding	(1 = 14)	$b_{14,2}$
Ziekten in familie: geen	(1 = 15)	$b_{15,2}$
Speciale reacties op bepaalde medicijnen: geen	(1 = 16)	$b_{16,2}$
Gezinssamenstelling: vrouw en 2 kinderen	(1 = 17)	$b_{17,2}$
Woonomstandigheden: galerijflat	(1 = 18)	$b_{18,2}$
Hobby's: geen	(1 = 19)	$b_{19,2}$
Allergieën/huidziekten: geen	(1 = 20)	$b_{20,2}$
Essentiële vragen: 32, 43, 119, 293, 1007	(1 = 10)	$b_{10,2}$
Diagnose: hyperventilatiesyndroom, oesophagus- spasmen, psychosociale problematiek	(1 = 11)	$b_{11,2}$

Het totale gegevensbestand van alle patiënten is dan

$$A(p_j, v_i) + B(p_j, v_l)$$

met	$1 \leq i \leq 600$	(maximum aantal vragen)
en	$1 \leq j \leq 10$ of meer	(maximum aantal patiënten)
en	$1 \leq l \leq 20$	(maximum aantal persoonlijke gegevens)

Waarbij op de VAX 11/780 bestand A 16 bit integers en bestand B alfa-nummerieke karakterstrings van maximaal 150 byte per gegeven zijn.

Een speciale mogelijkheid bij het anamneseprogramma is het genereren van zelftestvragen die de student tijdens het opnemen van de anamnese

eerst moet beantwoorden alvorens hij verder kan gaan met de anamnese. Deze zelftestmogelijkheid kan de student of docent naar believen aan- of uitschakelen.

Deze programmagmogelijkheid is het beste aan de hand van een voorbeeld te verduidelijken.

Als een student bij een patiënt p5 op zijn vragen de volgende antwoorden krijgt:

vraag 55 het antwoord A(p5,v55)	ja
vraag 56 het antwoord A(p5,v56)	nee
vraag 8 het antwoord A(p5,v8)	nee (a2)
vraag 106 het antwoord A(p5,v106)	soms (a100)

en de conditie waaronder mc-vraag 2 wordt gegenereerd is:

als v8 geeft a2 en v106 geeft a100 dan mc-vraag 2,

dan wordt op een gegeven moment de volgende mc-vraag op het beeldscherm getoond:

*U heeft nu een negatief antwoord (a2) op de vraag .....(v8) en het antwoord .....(a100) op vraag .....(v106). Denkt U in dit stadium aan:  
1. decompensatio cordis of 2. angina pectoris?*

Hiermee is dus de mogelijkheid geschapen om een op maat van de student, en de patiënt waarmee hij bezig is, afgewogen vragen te stellen tijdens het opnemen van de anamnese. Dit kan dan een sturende en/of corrigerende werking hebben.

### Resultaten

Met het programma ANAMNESE kan een bijna onbeperkt aantal patiëntencasussen worden ontworpen. Studenten hebben het meeste profijt van de voordelen van dit programma ANAMNESE als ze een anamnese kunnen opnemen bij een (computer) simulatiepatiënt met verschillende klachten. Patiënt 1 en 2 zijn patiënten die zodanig zijn ontworpen, dat daarbij meerdere ziektebeelden door elkaar heen lopen en waarbij het van belang is voor de (aanstaande) arts dat hij zich niet laat leiden door een voorkeurshypothese en een belangrijke tractus niet of onvoldoende uitvraagt. De resultaten die hier uitvoerig worden besproken beperken zich tot 2 voorbeelden van patiënten met pijn op de borst. Het overige patiëntenmateriaal is op een analoge wijze opgebouwd. Door het uitgebreide vragen- en antwoordenbestand van het computersimulatieprogram-

ma ANAMNESE kan de casuïstiek zich uitstrekken over een groot deel van de geneeskunde.

### Rheumatoïde arthritis

Deze patiënt is 70 jaar en weduwe. Zij heeft klachten over pijn op de borst sinds 3 maanden. De diagnose is rheumatoïde arthritis, angina pectoris en ulcus duodeni. Voor een juiste diagnose is het van belang dat de student voor wat betreft angina pectoris in ieder geval opmerkt:

- dat de patiënt pijn op de borst heeft met weken interval tijd
- dat de pijn enkele minuten duurt
- dat de lokalisatie achter het borstbeen is
- dat de pijn optreedt bij inspanning
- dat de pijn overgaat met Nitrobaat<sup>R</sup>
- dat er samenhang kan zijn met emoties
- dat de bloeddruk verhoogd kan zijn

Voor wat betreft ulcus duodeni:

- dat er pijn is in de buik
- last van zuurbranden
- het niet kunnen verdragen van spuitjes, gebakken spijzen
- dat er pijn is na de maaltijden

Voor wat betreft de rheumatoïde arthritis:

- dat er pijn is in de gewrichten
- dat er pijn is bij gebruik van de gewrichten
- dat de pijn overgaat na enkele uren

Verdere bevindingen bij deze patiënt zijn:

Pijn op de borst?	ja, sinds 3 maanden
Pijn in de buik?	ja, sinds 3 weken
Zuurbranden?	ja, sinds 3 weken
Overmatig vocht in de mond?	ja, sinds 3 weken
Boeren?	ja, sinds 3 weken
Niet verdragen van bepaald voedsel?	ja, sinds 3 weken
Verstoppingen?	ja, sinds 3 weken
Pijn in de gewrichten?	ja, sinds 25 jaar
Rugpijn?	ja, sinds 3 weken
Nervositeit?	ja, sinds enige maanden
Slaapstoornissen?	ja.

## Hyperventilatie syndroom, oesophagusspasmen en psychosociale problematiek

Deze patiënt is 48 jaar, bankemployé, getrouwd, heeft klachten over pijn op de borst sinds 6 maanden. De diagnose is hyperventilatie-syndroom, oesophagusspasmen en psychosociale problematiek. Voor een juiste diagnose is het van belang dat de student voor wat betreft de psychosociale problematiek opmerkt:

- dat de patiënt tot een jaar geleden broodbezorger was en nu bankemployé is (na een lange periode van zelfstandigheid is hij nu, noodgedwongen, werkzaam op een bank en functioneert niet als employé)

Voor wat betreft het hyperventilatiesyndroom:

- dat de patiënt een vreemd gevoel om de mond heeft
- dat er bij aanvallen van pijn op de borst tintelingen en prikkelingen in handen en voeten zijn
- dat er sprake is van kortademigheid
- dat er sprake is van duizelingen

Voor wat betreft oesophagusspasmen:

- dat het voedsel niet zakt
- dat de pijn niet verergert, maar wisselend is

Verdere bevindingen bij deze patiënt zijn:

Voelt U zich ziek?	ja, sinds enige maanden
Lusteloosheid?	ja, sinds enige maanden
Moeheid?	ja, sinds enige maanden
Kortademigheid?	ja, sinds 6 maanden
Droge mond?	ja, sinds 6 maanden
Moeilijkheden bij het slikken?	ja, sinds 6 maanden
Een prop in de keel?	ja
Niet zakken van voedsel?	ja, sinds 6 maanden
Pijn bij het slikken?	ja, sinds 6 maanden
Boeren?	ja, sinds 6 maanden
Nervositeit?	ja, sinds enige maanden
Zwarte vlekken voor de ogen?	ja, sinds enige maanden
Duizeligheid?	ja, sinds 6 maanden
Prikkelingen of tintelingen in handen of voeten?	ja, sinds 6 maanden
Slaapstoornissen?	ja, sinds enige maanden

## Discussie

Het computersimulatieprogramma ANAMNESE (VAX 11/780 versie) is aan de RL in het cursusjaar 1981/1982 voor het eerst gebruikt in het blok "Pijn op de borst" (3.3). In overleg met de blokcoördinator en na

enkele adviezen van medewerkers uit andere capaciteitsgroepen (m.n. huisartsgeneeskunde) is het programma op details nog wat gewijzigd m.n. in de tractus indeling. Door een studentassistente i.s.m. een medewerker van de capaciteitsgroep Interne Geneeskunde zijn 6 patiëntencasus ontworpen van enkelvoudige ziektebeelden. Tegelijkertijd zijn de 2 patiënten met verschillende klachten, die oorspronkelijk aan de Rijksuniversiteit Utrecht waren ontworpen, verder uitgewerkt. Alle patiëntencasus zijn met de hoofdklacht pijn op de borst. In het blok "Pijn op de borst" ligt het accent sterk op het leren omgaan met de anamnese als belangrijkste instrument voor het stellen van een (voorlopige) diagnose. Het opnemen van een goede, volledige anamnese kan een patiënt wellicht onnodige onderzoeken besparen. Dit programma geeft hierin een trainingseffect. In het kader van deze doelstelling uit dit blok hebben 24 studenten gebruik gemaakt van dit programma. Er is met name met patiënt 1 (een vrouw van 70 jaar met reumatoïde arthritis, angina pectoris en ulcus duodeni), als met patiënt 2 (een man van 48 jaar met een hyperventilatiesyndroom en oesophagusspasmen) gewerkt. Een enkele keer is gebruik gemaakt van de patiënten 3 t/m 8 (met een enkelvoudige diagnose) maar daarbij werden studenten dan onder een zekere tijdsdruk geplaatst vanuit een idee van een probleem oplossen binnen een zekere tijd. Het bleek echter zinvoller te zijn vast te houden aan de hoofddoelstelling van het anamneseprogramma en de studenten de gelegenheid te geven ruim de tijd te nemen m.n. bij de patiënten met de meervoudige ziektebeelden. Dit programma staat toe casuïstiek op een breed terrein van de geneeskunde te kiezen en even zoveel patiëntencasus in te voeren. Het RL onderwijssysteem met de verdeling van de stof in thema's over de verschillende blokken geeft de mogelijkheid ook in het kader van andere blokken dan "Pijn op de borst" patiëntenmateriaal te ontwikkelen.

### Referenties

Formijne, P., E. Mandema,

Leerboek der anamnese en der fysische diagnostiek. Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht (1976) 8e druk.

Gerritsma, J.G.M., J.A. Smal,

Realism and adult education: an analysis of the consequences of two design approaches for simulation in continuing medical education. Proceedings of the 10th ISAGA conference August 1979, Leeuwarden (Eds. K. Bruin et al.) Rijksuniversiteit Groningen, Groningen (1979).

Min, F.B.M.,

Anamnese training; een computersimulatieprogramma. Projectverslag; Nucleaire geneeskunde, Medische Faculteit, Rijksuniversiteit Utrecht, Utrecht (1978).

Min, F.B.M.,

Het gebruik van computer assisted instruction voor het leren overzien van de anamnese. Proceedings Medische Informatica Congres 1979, Antwerpen. (Ed. J.L. Willems) Afd. Medische Informatica, A.Z. St. Rafaël, Leuven (1979).

Raus, E., M. Raus,

Manual of history taking, physical examination and record keeping. Lippincott Company, Toronto (1974).

### Literatuurlijst

Bouckaert, A., S. Thiry,

Physiopathological inference by computer. Int.J.Biomed.Comput. 8, 85 (1977).

Dombal, F.T. de,

Medical diagnosis from a clinician's point of view. Methods Inf. Med. 17, 28 (1978).

Fox, J., D. Barber, K.D. Bardhan,

Effects of on-line symptom - processing on history - taking and diagnosis: a simulation study. Int.J.Biomed.Comput. 10, 151 (1979).

McNeil, B.J., H. Sherman,

Example: Bayesian calculations for the determination of the etiology of pleuritic chest pain in young adults in a teaching hospital (part B). Comput.Biomed.Res. 11, 187 (1978).

Nomura, Y., M. Nakamura,

An experimental approach to medical decision problems. Comput.Biomed. Res. 14, 1 (1981).

Rogers, W., B. Ryack, G. Moeller,

Computer-aided medical diagnosis: Literature Review. Int.J.Biomed. Comput. 10, 267 (1979).

Schoolman, H.M., R.M. Bernstein,

Computer use in diagnosis, prognosis, and therapy. Science 200, 926 (1978).

Sherman, H.,

A pocket diagnostic calculator program for computing Bayesian probabilities for nine diseases with sixteen symptoms (part A). Comput.Biomed.Res. 11, 177 (1978).

Taylor, W.C., M. Grace, T.R. Taylor, S.M. Fincham, E.N. Skakun,

The use of computerized patient management problems in a certifying examination. Med.Educ. 10, 179 (1976).

Wardle, A., L. Wardle,

Computer aided diagnosis - A review of research. Methods Inf.Med. 17, 15 (1978).





HOOFDSTUK 9Computersimulatieprogramma ENZYMOnderwijsdoel

Met het computersimulatieprogramma ENZYM kan de student de wetmatigheden bestuderen van de snelheid waarmee een eenvoudige enzymreactie volgens de zogenaamde Michaelis-Menten kinetiek verloopt en het produkt uit een substraat onder invloed van een enzym wordt gevormd. Met het computersimulatieprogramma ENZYM kan de invloed van een inhibitor (een reactieremmer) of een activator (een versneller) op de reactiesnelheid worden onderzocht. Niet alleen de enzymreactie als functie van de tijd, maar ook de Lineweaver-Burk curve kan worden weergegeven. Zo kan de invloed van de affiniteit en de maximale reactiesnelheid bij een enzymreactie worden bestudeerd.

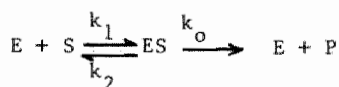
Met dit eenvoudige programma leert de student aldoende wetmatigheden die bij schriftelijke presentatie in een handboek -of een zelfs goed gebracht college- vaak niet altijd even gemakkelijk zijn te volgen (cf. Czerlinski en Sikorski, 1976; Mahler en Cordes, 1968).

Model van een enzymreactie

Het model van het computersimulatieprogramma ENZYM bestaat uit een substraat dat door de invloed van een enzym wordt omgezet in een complex van het substraat en het enzym waarbij het produkt gevormd kan worden. Er kan op het systeem een inhibitor werken die de vorming van het produkt uiteindelijk remt. In principe kan met dit model het effect van zowel een competitieve als een niet-competitieve inhibitor op de enzymreactie worden gesimuleerd. Er kan ook een activator werken op het systeem die de vorming van het produkt extra bevordert. Dat kan doordat er een complex gevormd wordt dat uit het substraat ook het produkt kan vormen. Hier zal alleen de basisreactie van de enzymkinetiek worden beschreven (cf. Mahler en Cordes, 1968; Banks, 1975).

Voor de uitgebreide reacties wordt verwezen naar elders (Czerlinski en Sikorski, 1976; Stayton en Fromm, 1978; Lam, 1979).

Deze reactie verloopt volgens het klassieke schema:



waarbij de volgende variabelen een rol spelen:

[S] substraatconcentratie in  $\mu\text{moles/ml}$  met concentratie  $S_0$  op  $t_0$

[E] enzymconcentratie in  $\mu\text{moles/ml}$  met concentratie  $E_0$  op  $t_0$

[ES] complexconcentratie in  $\mu\text{moles/ml}$

[P] produktconcentratie in  $\mu\text{moles/ml}$

De concentraties bij de reactie verlopen volgens het stelsel differentiaal vergelijkingen:

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1 [E][S] + k_2 [ES]$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = +k_1 [E][S] - k_2 [ES] - k_0 [ES]$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1 [E][S] + k_2 [ES] + k_0 [ES]$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_0 [ES]$$

Bij deze vergelijkingen zal altijd blijven gelden dat  $E_0 = [E] + [ES]$  en  $S_0 = [S] + [ES] + [P]$ .

De snelheidsconstanten  $k_2$  en  $k_0$  zijn eerste orde tijdsconstanten (in  $1/\text{sec}$ ) en  $k_1$  is een tweede orde snelheidsconstante in  $1/(\mu\text{moles} \cdot \text{sec})$ .

De interventies die bij deze basisenzymreactie met het computersimulatieprogramma ENZYM gedaan kunnen worden zijn o.a.:

1. Het vergroten of verkleinen van de verhouding  $k_1 / k_2$
2. Het vergroten of verkleinen van de aanvangsconcentratie vrij enzym  $E_0$
3. Het vergroten of verkleinen van de aanvangsconcentratie vrij substraat  $S_0$
4. Het vergroten of verkleinen van de snelheidsconstante  $k_0$ .

Het is niet noodzakelijk om deze vergelijkingen met simulatiemethodes op te lossen. Er bestaat ook een analytische benadering voor de berekening van de verschillende concentraties die alleen geldt indien  $k_1 \gg k_0$  en  $t > 1/\sqrt{k_1}$ . De vorming van het produkt is een functie van de totale hoeveelheid substraat, de affiniteit en de maximale reactiesnelheid.

Deze analytische oplossing ziet er volgens Michaelis en Menten (1913) als volgt uit:

$$\frac{d[P]}{dt} = v = k_0 \frac{E_0 [S]}{K_M + [S]} = \frac{v_{\max} [S]}{K_M + [S]} \quad [\mu\text{moles/ml}]$$

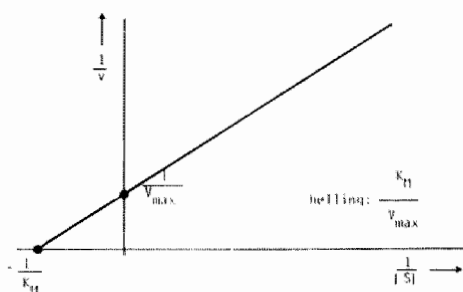
hierbij is

$K_M$  de Michaelis constante (of affiniteit)  $(k_2 + k_0) / k_1$  in  $\mu\text{moles}$

$v_{\max}$  de maximale reactiesnelheid (of  $k_0 \cdot E_0$ ) in  $\mu\text{moles/sec}$

$v$  de reactiesnelheid waarmee het produkt gevormd wordt in  $\mu\text{moles}/(\text{ml} \cdot \text{sec})$

Een karakteristieke uitdrukkingsmogelijkheid voor een enzymreactie is de Lineweaver Burk curve weergave. Er is een lineair verband tussen  $1/v$  en  $1/[S]$  waardoor de mogelijkheid bestaat om een enzymreactie en al zijn bijbehorende karakteristieken in een enkele (rechte) lijn vast te leggen. Het snijpunt met de y-as is een maat voor  $V_{\max}$ , het snijpunt op de x-as is een maat voor  $K_M$  en de helling is een maat voor de verhouding tussen  $K_M$  en  $V_{\max}$  (zie figuur 9.1).



Figuur 9.1 : De Lineweaver-Burk curve voor een enzymreactie.

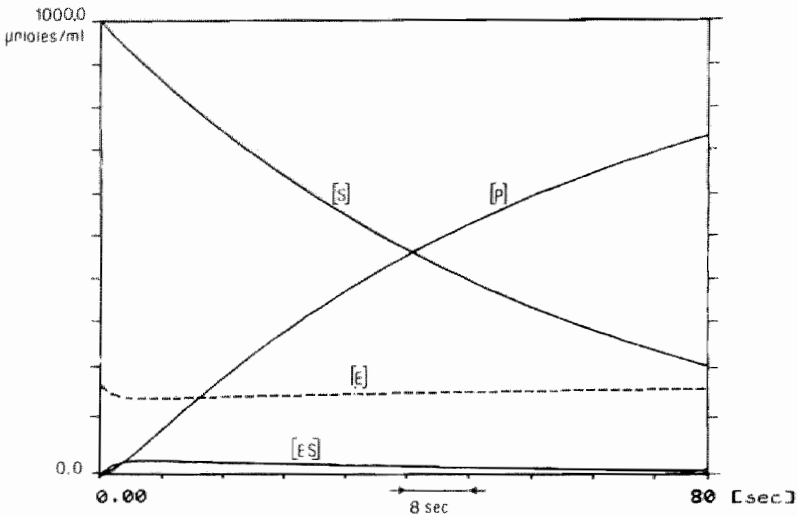
Een hoge graad van affiniteit van het enzym voor het substraat komt overeen met een "lage"  $K_M$  en met een kleine helling en een hoge reactiesnelheid.

In principe bestaat bij het RL-computersimulatiesysteem de mogelijkheid het simulatieprogramma ENZYM met deze mogelijkheid uit te breiden als het in de casuïstiek vereist wordt.

## Resultaten

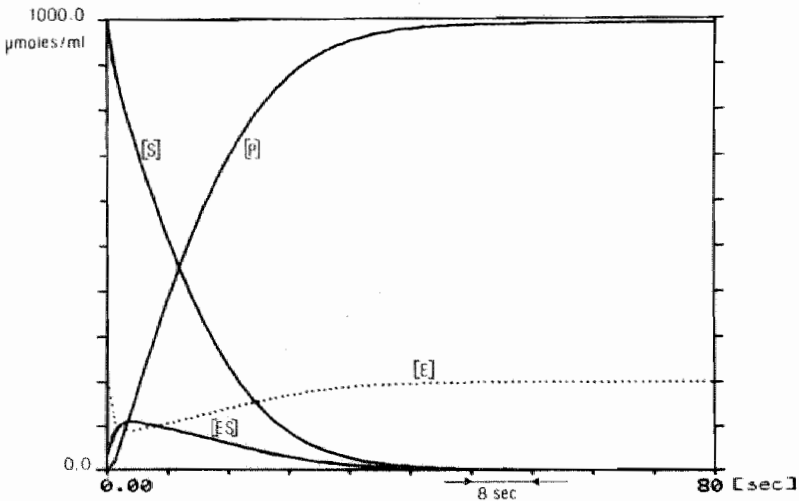
Met het computersimulatieprogramma ENZYM zijn enkele experimenten te simuleren die aangeven wat de mogelijkheden zijn bij dit eenvoudig model. In figuur 9.2 is een voorbeeld gegeven van een enzymreactie waarbij de verhouding  $k_2/k_1$  gelijk is aan  $10 \mu\text{moles}$ .

Hierbij is te zien dat het substraat S afneemt en het produkt P toeneemt. Het complex ES vertoont een maximum. Duidelijk is te zien dat in de startfase er een snelle vorming van het complex is en daarna een langzame fase waarbij de concentratie van het complex langzaam daalt en de enzymconcentratie weer op de uitgangswaarde terug komt. Dat laatste is te verklaren doordat het substraat uitgeput raakt bij dit



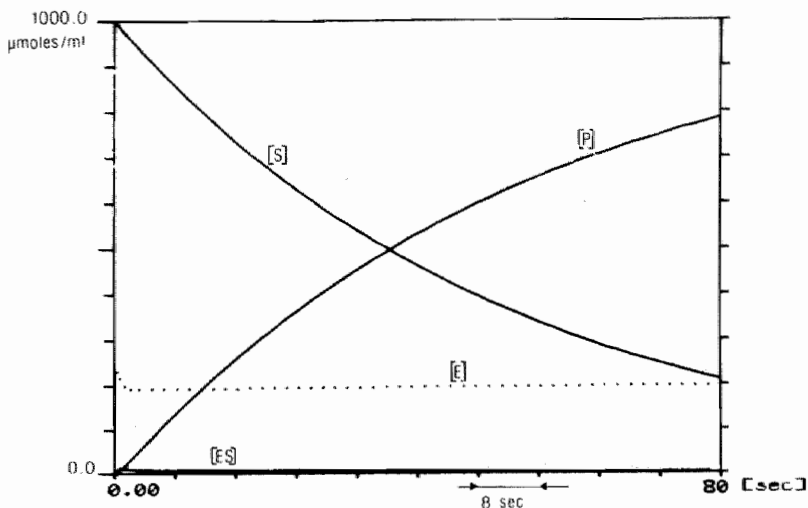
Figuur 9.2 : Het concentratieverloop van de klassieke enzymreactie waarbij  $S_0 = 1000 \mu\text{moles/ml}$ ,  $E_0 = 200 \mu\text{moles/ml}$  en  $k_1 = 0.0001/(\mu\text{moles} \cdot \text{sec})$ ,  $k_2 = 0.001/\text{sec}$ ,  $k_0 = 0.5/\text{sec}$ .

experiment. Er is in de startfase bij de vorming van het product P een duidelijk buigpunt te zien dat karakteristiek is voor dergelijke enzymreacties.



Figuur 9.3 : Het concentratieverloop van de klassieke basisenzymreactie ( $k_1 = 0.0008/(\mu\text{moles} \cdot \text{sec})$ ,  $k_2 = 0.000125/\text{sec}$  en met de andere parameters zoals in figuur 9.2).

Een tweede voorbeeld is aangegeven in figuur 9.3 van een experiment met een reactie waarbij  $k_1$  is toegenomen en  $k_2$  is afgenomen. Hierbij is te zien dat de vorming van het complex en het produkt snel gaat en de concentratie van het enzym snel minder wordt. Als het substraat is uitgeput treedt er een rusttoestand op waarbij de concentratie van het produkt gelijk is aan de beginconcentratie van het substraat. De enzymconcentratie is daarbij weer gelijk aan de enzymconcentratie in het begin.



Figuur 9.4 : Het concentratieverloop van de klassieke basisenzymreactie ( $k_o = 2/\text{sec}$  en met de andere parameters zoals in figuur 9.2).

Een derde voorbeeld is weergegeven in figuur 9.4 van een experiment met als uitgangspunt de enzymreactie uit het voorbeeld van figuur 9.2 maar met een hogere factor  $k_o$  ( $k_o = 2$ ; was 0.5). Hierbij is te zien dat de complex concentratie  $[ES]$  klein blijft en de vorming van het produkt daarmee zeker niet geremd wordt.

### Discussie

Het computersimulatieprogramma ENZYME is recentelijk gereedgekomen en is nog niet daadwerkelijk in het onderwijs beproefd. De casuïstiek is nog niet voldoende uitgewerkt hoewel er in de literatuur voldoende materiaal en voorbeelden voorhanden zijn om zinvolle experimenten te kunnen aanbieden in het curriculum. De verwachting is dat, evenzeer

als op andere universiteiten is gebleken, deze basale enzymkinetiek goed door studenten bestudeerd kan worden uit handboeken maar dat zij een barrière ondervinden tussen de theorie en de experimentele praktijk. Hierbij kan dit computersimulatieprogramma een zinvolle rol spelen. De representatievorm van een enzymreactie door middel van een Lineweaver Burk curve is nog niet uitgewerkt in dit simulatieprogramma.

### Referenties

- Banks, H.T.,  
Lecture notes in biomathematics. Springer Verlag (1975).
- Coleman, T.G.,  
Twenty (mostly physiological) problems that can be solved using a computer and basic programming language. University of Mississippi, Medical Center, Jackson, U.S.A. (1978).
- Czerlinski, G., J. Sikorski,  
Computer-based modelling in the teaching of steady-state enzyme kinetics. J.Chem.inform.Comp.Sci. 16, 30 (1976).
- Lam, C.F., A.P. Cross,  
A systematic computerized method for building enzyme kinetics models. Comput.Biol.Med. 9, 305 (1979).
- Mahler, H.R., E.H. Cordes,  
Basic biological chemistry. Harper & Row, Waether Hill (1968)  
2nd edition.
- Stayton, M.M. and H.J. Fromm,  
A computer analysis of the validity of the integrated Michaelis-Menten equation. J.Theor.Biol. 78, 309 (1979).

### Literatuurlijst

- Aiba, S., M. Matsuoka,  
Identification of metabolic model: citrate production from glucose by candida lipolytica. Biotechn.Bioeng. 21, 1373 (1979).
- Bhaumik, D., K. Bhaumik, A.K. Ray, B. Dutta-Roy,  
On a model and the kinetics of photo-enhanced enzyme reactions. Bull.Math.Biol. 40, 719 (1978).
- Estreicher, J., C. Revillard, J.R. Scherrer,  
Compartmental analysis - II: ACT, a program for compartmental model of the generalized Michaeli-Menten type. Comput.Biol.Eng. 9, 67 (1979).
- Fairley, J.L., G.L. Kilgour,  
Essentials of biological chemistry. Rheinhold Publishing Corp., New York (1966).
- Garfinkel, D.,  
Computer modelling of metabolic pathways. Trends Biochem.Sci. 6, 69 (1981).
- Grindey, G.B., Y.C. Cheng,  
Biomedical and kinetic approaches to inhibition of multiple pathways. Pharmac.Ther. 4, 307 (1979).
- Kurganov, B.I., N.I. Loboda,  
Regulation of enzyme activity in adsorptive enzyme systems. J.Theor. Biol. 79, 281 (1979).

- Paletta, B., R. Moeller, H. Trutnovsky, W. Mlekusch,  
Computer-aided biomedical system analysis in open systems with  
environment simulation. *Experientia* 35 1049 (1979).
- Peitersen, N., E.W. Ross jr.,  
Mathematical model for enzymatic hydrolysis and fermentation of  
cellulose by trichoderma. *Biotechn.Bioeng.* 21, 997 (1979).
- Stubblefield, E., C.M. Dennis,  
The simulation of thymidine kinase enzyme kinetics in cultured  
cell using the computer language CELLSIM. *J.Theor.Biol.* 61, 171  
(1976).
- Whitehead, E.P.,  
The structure of steady-state enzyme kinetic equations: a graph-  
theoretical algorithm for obtaining conditions for reduction in  
degree by common-factor cancellation. *J.Theor.Biol.* 80, 355 (1979).





## HOOFDSTUK 10

### Evaluatie en conclusies

#### 10.1. Evaluatiegegevens

In dit hoofdstuk zal getracht worden aan te geven welke de ervaringen met de verschillende computersimulaties zijn geweest. Er zal worden nagegaan

- welke programma's er zijn gebruikt;
- in welke onderwijsblokken programma's zijn aangeboden;
- hoeveel studenten per onderwijsblok gebruik hebben gemaakt van de programma's;
- hoe studenten werken met het RL-simulatiesysteem;
- welke casus studenten gebruiken;
- hoe ver studenten ingaan op de aangesneden problematiek;
- wat studenten uit een bepaald onderwijsblok hebben gevonden van een bepaald programma;
- wat de resultaten van de studenten zijn bij de voortgangstoets en bij de bloктоets op vragen m.b.t. een onderwerp uit de computersimulatieprogramma's.

#### Onderwijsblokken en gebruikte programma's

In de volgende onderwijsblokken zijn tot en met juni 1982 computersimulatieprogramma's opgenomen (indeling studiejaar 1981/82):

In het eerste jaar:

1.5 Atherosclerose	AORTA
--------------------	-------

In het tweede jaar:

2.1 Embryo en foetus	MACDOPE
2.3 Keuze-onderwijs	
(onderdelen farmacologie, hart en longen)	CARDIO
2.5 De volwassene	FLUIDS

In het derde jaar:

3.1 Koorts, infecties en ontstekingen	MACDOPE
3.2 Moeheid	MACDOPE en CARDIO
3.3 Kortademigheid, pijn op de borst	ANAMNESE en CARDIO
3.5 en 3.6 Keuze-onderwijs (idem als bij 2.3)	MACDOPE en CARDIO

Deze indeling van de onderwijsblokken is in de studiejaar 1978/79, 1979/80, 1980/81, 1981/82 niet altijd dezelfde geweest. De onderwijsbloknummers in de tabellen zijn in het hiervolgende "verwerkt" tot de indeling van het studiejaar 1981/82.

Computersimulatieprogramma's

Vanaf de introductie in maart 1979 van het eerste complete computer-simulatieprogramma tot juni 1982 is het aantal geregistreerde inschrijvingen ongeveer 400 geweest. In tabel 10.1 is aangegeven hoeveel maal een programma door studenten is gebruikt en in het kader van welk onderwijsblok dat is geweest.

Tabel 10.1 Computersimulatieprogramma's aan de RL

	AORTA	CARDIO	MACDOPE	ANAMNESE	FLUIDS	Totaal
Opgenomen in RL-sim-sys: <sup>1)</sup>	+	+	-	-	+	
Introductie in het onderwijs:	mrt '79	mei '80	juni '79	dec '81	apr '82	
Aantal studenten:	148	53	142	24	20	387
Aantal uren (2 uur/sessie):	296	106	284	48	40	774
In de onderwijsblokken: <sup>2)</sup>	1.5	2.3	2.1	3.3	2.5	
		3.2	3.1			
		3.3	3.5			
		3.6	3.6			

- 1) Computersimulatieprogramma FARMA en ENZYME zijn nog niet in het curriculum opgenomen, wel in het RL-simulatiesysteem.
- 2) 1.5 (over atherosclerose), 2.1 (over embryo en foetus), 2.5 (de volwassene), 3.1 (over koorts, infecties en ontstekingen), 3.2 (over moeheid), 3.3 (over kortademigheid en pijn op de borst) en 2.3, 3.5 en 3.6 (keuzeblok)

In tabel 10.2 is aangegeven hoeveel studenten er in de loop van 4 studiejaar per cursusperiode met een bepaald programma ervaringen hebben opgedaan. In het studiejaar 1979/80 en in mindere mate in 1980/81 was computersimulatie nog niet algemeen bekend als leermiddel of wat er precies mee gedaan zou kunnen worden. Door een gerichte campagne over de mogelijkheden van computersimulatie in het algemeen en de afzonderlijke programma's in het bijzonder nam de belangstelling vanaf het studiejaar 1981/82 sterk toe. Hierbij heeft ongetwijfeld ook een rol gespeeld dat het project computersimulatie in die perioden over een eigen computersysteem en een speciaal daarvoor ingerichte ruimte kon beschikken.

Tabel 10.2. Aantal geregistreerde studenten t/m juni 1982.

1. tijdstip		4. aantal studenten per onderwijsblok			
2. programma		5. aantal uren per groep			
3. blok		6. aantal studenten per groep			
1.	2.	3.	4.	5.	6.
<u>Studiejaar 1978/79:</u>					
1 mrt '79	AORTA	1.5	70	2	3
2 jun '79	MACDOPE	kb <sup>1)</sup>	17	2	1 à 2
<u>Studiejaar 1979/80:</u>					
3 sep-okt '79	MACDOPE	2.1	6	2	2
4 nov '79	MACDOPE	3.2	2	2	2
5 apr-mei '80	AORTA	1.5	23	2	2 à 3
6 mei-jun '80	MACDOPE	kb	10	2	2 à 3
7 mei '80	CARDIO	kb	4	2	2
<u>Studiejaar 1980/81:</u>					
8 okt '80	MACDOPE	2.1	22	2	1 à 2
9 okt '80	MACDOPE	3.1	3	2	2
10 nov '80	CARDIO	3.2	11	2	1 à 2
11 dec '80	MACDOPE	kb	11	2	3 à 4
12 apr '81	AORTA	1.5	11	2	1 à 3
13 mei '81	MACDOPE	kb	3	2	3
<u>Studiejaar 1981/82:</u>					
14 okt '81	MACDOPEX	2.1	32	2	1 à 3
15 okt '81	MACDOPEX	3.1	14	2	1 à 3
16 nov '81-feb '82	CARDIO	3.2	10	2	2 à 3
17 nov '81-feb '82	CARDIO	3.3	12	2	2 à 3
18 nov '81-feb '82	MACDOPEX	kb	10	2	2
19 nov '81-apr '82	ANAMNESE	3.3	24	1 á 3	1 à 2
20 jan '82	CARDIO	kb (2.3)	12	2	2 à 3
21 mrt-mei '82	AORTA	1.5	44	2	1 à 3
22 apr '82	CARDIO	kb (3.4)	4	2	2 à 3
23 apr-mei '82	FLUIDS	2.5	20	2	2 à 3
24 mei '82	MACDOPE	kb (3.6)	12	2	2 à 3
Totaal 24 periodes	5 pro-gramma's	8 blokken	387	774	

1) Het onderwijsblok keuze-onderwijs heeft meestal betrekking op studenten, die een inleiding in de farmacologie volgen.

In maart 1979 was het computersimulatieprogramma AORTA verplicht en neergelegd in een rooster in het blokboek. In tabel 10.2 is te zien dat 70 studenten (d.i. 100% van een jaargroep) zijn geweest. In alle andere gevallen was computersimulatie niet verplicht maar werd het voor bepaalde gebieden aanbevolen of bij bepaalde casuïstiek gepresenteerd. Bij twee onderdelen van het keuze-onderwijs in een keuzeblok (kb) is in het algemeen voor de hele groep een computersimulatieprogramma verplicht. In bepaalde gevallen worden twee verschillende programma's in een blok aangeboden. Overigens staat het de student vrij om op momenten dat hij dat wil ergens in zijn studie een computersimulatieprogramma te gebruiken. Registratie van die studentenactiviteiten zijn niet in bovengenoemde tabel terug te vinden.

Tabel 10.3 Gebruik van computersimulatieprogramma's per jaargroep

-Jaargroep:	1977 <sup>2)</sup>	1978	1979	1980	1981 <sup>1)</sup>
-Totaal aantal studenten per jaargroep:	60(100%)	70(100%)	80(100%)	100(100%)	125(100%)
-Aantal studenten dat met programma's kennis heeft gemaakt:	20(33%)	70(100%)	57(71.3%)	53(53%)	44(35%)
-1x gebruik <sup>4)</sup> :	17	53	20	38	44 <sup>5)</sup>
-2x gebruik:	3	12	17	9	--
-3x gebruik:	--	4	15	6	--
-4x gebruik:	--	--	3	--	--
-5x gebruik:	--	1	1	--	--
-6x gebruik:	--	--	1	--	--
-Gemiddeld aantal keren een programma gebruikt:	1.25	1.34	1.81	1.42 <sup>3)</sup>	1.00 <sup>3)</sup>

1) Jaargroep '81 heeft pas éénmaal gebruik gemaakt van een programma.

2) Jaargroep '77 heeft slechts met twee programma's kunnen kennis maken.

3) Jaargroep 1980 en 1981 studeert pas 2 resp. 1 jaar aan de RL.

4) Eenmaal, tweemaal of meerdere malen één programma gebruiken of meerdere programma's eenmaal gebruiken.

5) Deze uitsplitsing was alleen mogelijk bij 357 inschrijvingen op naam.

### Computersimulatieprogramma's per jaargroep

In de tabel 10.3 is van 5 jaargroepen aangegeven hoeveel studenten er uit een jaargroep computersimulatieprogramma's gebruiken of gebruikt hebben gedurende hun studie. Onder een jaargroep wordt hier verstaan de groep studenten die in september van een jaar met hun studie begint of begonnen is, aan de Rijksuniversiteit Limburg (m.n. de Medische Faculteit).

In 1977 waren dat 60 studenten. Deze groep heeft maar kort gebruik kunnen maken van computersimulatieprogramma's. Alleen het programma AORTA was toen operationeel. In 1978 waren er 70 studenten; in 1979 80 studenten en in 1980 100 studenten die aan hun studie begonnen. De jaargroep 1981 telde 125 studenten. Deze laatste groep heeft pas één-maal (in blok 1.5) een computersimulatieprogramma kunnen gebruiken (AORTA). Het zal dus duidelijk zijn dat in tabel 10.3 de 5 jaargroepen niet goed onderling vergelijkbaar zijn. Daarvoor zijn er te veel externe factoren die in een jaargroep een rol spelen m.b.t. het gebruik van een programma in een onderwijsblok van één bepaald studiejaar. In de berekeningen, m.n. in tabel 10.5 wordt het aantal studenten van een jaargroep in september van het eerste jaar op 100% gesteld. Het aantal studenten van een jaargroep schommelt voortdurend. Dat komt doordat er studenten van andere jaren achter blijven en doordat er studenten afvallen. In de cijfers is niet aangegeven het gebruik van de programma's door studenten die niet geregistreerd zijn. In de twee oudste groepen is iedereen met computersimulatie in aanraking gekomen hoewel dat met oude versies van een programma was. Voor de jaargroep 1978 was het AORTA programma verplicht en geschiedde nog in grote groepen. Het was toen meer een demonstratiemodel i.p.v. een (individueel) leermiddel. In de 1979 jaargroep hebben studenten gemiddeld 2 maal met een programma gewerkt gedurende 3 jaar van hun studie. Het ligt in de lijn van de verwachtingen dat de twee jongere groepen dit zullen overtreffen als zij ook 3 jaar meegedaan hebben met het onderwijs. In de 1979 jaargroep is te zien dat enkele studenten 4 tot 6 maal terugkomen om: of eenzelfde programma nog eens (uitgebreider) te doen of om met een ander programma te werken.

### Gebruik van programma's per groep studenten

Vanaf april 1980 tot heden vindt er een systematische registratie plaats bij de computersimulatieprogramma's van veranderingen die de student in

het model aanbrengt.

Deze gegevens omtrent het "gedrag" van een of twee studenten aan de terminal gedurende de 2 uur die een sessie duurt zijn zeer moeilijk te interpreteren. Waarnemingen van een studiebegeleider of van een inhoudsdeskundige zijn zinvoller en beter te interpreteren voor bepalingen van "het gedrag" van studenten achter de computer.

Tabel 10.4a. Gemiddeld aantal veranderingen<sup>1)</sup> per keer per groepje studenten.

Studiejaar:	1979/80	1980/81	1981/82	aantal interventie mogelijkheden
AORTA	13.8	10.5	10.3	4
CARDIO	--	--	12.9	8
FLUIDS	--	--	21.1	5

1) een "verandering" impliceert ook graduele veranderingen in de waarde van één interventie.

Tabel 10.4b Gemiddeld aantal vragen per patiënt per groepje studenten.

Patiënt: 2)	3	4	6	8	totaal gemiddeld:
ANAMNESE:	59.7	77.0	57.5	33.5	65.6 <sup>1)</sup>

1) Gemiddeld aantal vragen per patiënt per groep: 65.6 stuks in gemiddeld 49.5 minuten.

2) Patiënt 3 en 4 hebben meerdere aandoeningen, patiënt 6 en 8 hebben één aandoening.

In tabel 10.4 zijn voor 4 programma's toch enkele gemiddelden berekend van de aantallen veranderingen die men gedurende één sessie aanbrengt aan het model t.o.v. het aantal mogelijkheden tot interventie in het model. Er bleken studenten te zijn die buiten de voorstellen die ze op papier kregen van alles zelf wilden proberen te veranderen om maar resultaten te zien. Er zijn ook studenten die heel lang aarzelden alvorens ze een parameter anders in wilden stellen maar dat dan consequent en precies deden.

In bepaalde jaren is een programma beter uitgewerkt, is er betere casuïstiek of is er meer begeleiding. Dat alles maakt dat de cijfers in tabel 10.4 slechts een indicatie zijn en een globale indruk geven. Dit soort data zal in de toekomst ongetwijfeld nog een rol spelen als er meer bekend wordt hoe studenten problemen aanpakken met computersimulatieprogramma's. Heel sterk speelt mee of de student de leerstof, die behandeld wordt in een geprepareerde casus al kan overzien en enigszins

beheerst. Dit bepaalt mede hoe snel hij besluit een ander probleem aan te pakken dat hem op dat moment in zijn studie wellicht meer aanspreekt dan de geboden casuïstiek.

Bij het computersimulatieprogramma AORTA (tabel 10.4a) kunnen studenten maar 4 parameters van het model veranderen. Voordat de "juiste" waarde van een parameter is gevonden worden meestal tussenwaarden geprobeerd. In de twee uur dat een sessie duurt doen de studenten de casus met de afgenomen compliantie van de aorta en de casus met een verhoogde perifere weerstand. Het blijkt dat de studenten 10.3 maal (gemiddeld) een parameter hebben veranderd bij het programma AORTA zoals dat in het studiejaar 1981/82 werd aangeboden. Bij het computersimulatieprogramma CARDIO ligt dit in dezelfde orde van grootte (12.9).

Het computersimulatieprogramma FLUIDS springt eruit. Dit programma wordt ook gebruikt bij een casus waarbij een complete interventie bestaat uit het veranderen van 3 of meer parameters. Zo dient bij het toedienen van een fysiologisch zout infuus de hoeveelheid water, de hoeveelheid natrium, de hoeveelheid chloor en de tijdsduur van het infuus te worden ingesteld. Bij dit programma was het gemiddelde aantal veranderingen per groep per keer nog al hoog (gemiddeld 21.1 maal). De geregistreerde resultaten van het gebruik van het computersimulatieprogramma ANAMNESE (tabel 10.4b) geven een indruk van het aantal vragen dat een groep studenten per patiëntencasus stelt voordat men een voorlopige diagnose geeft of ophoudt met het programma. Dat blijken gemiddeld 65.6 vragen per groep per patiëntencasus.

Een groep van 2 studenten doet gemiddeld 49.5 minuten over een patiëntencasus bij het programma ANAMNESE.

#### Waardering (enige preliminaire gegevens).

In bepaalde onderwijsblokken worden bij de afsluiting van het blok, in de schriftelijke evaluatie, vragen gesteld over het gebruik van computersimulatieprogramma's en de waardering van de studenten betreffende de programma's.

In het onderwijsblok over atherosclerose (1.5) heeft de overgrote meerderheid van de studenten die gebruik hebben gemaakt van het AORTA programma dit instructief tot zeer instructief gevonden (in 1979/80 87% van 23 studenten en in 1980/81 91% van 11 studenten).

In het onderwijsblok over embryo en foetus (2.1) en over koorts, infecties en ontstekingen (3.1) waren de studenten die met het programma



MACDOPE hadden gewerkt positief (70% van ongeveer 100 studenten) over computersimulatie. Op een vraag waarom men niet gewerkt had met de simulatieprogramma's gaf de overgrote meerderheid van de resterende studenten op dat men geen tijd had kunnen vinden voor computersimulatie (studiejaren 1980/81 en 1981/82).

In het onderwijsblok over de volwassene (2.5), waar het computersimulatieprogramma FLUIDS voor het eerst is aangeboden in het studiejaar 1981/82, hebben 20 studenten met het programma gewerkt en deze waren grotendeels neutraal in hun mening met enkele uitschieters naar boven. Over het algemeen kan worden geconcludeerd dat daar waar evaluatievragen waren opgenomen in de programma evaluatie vragenlijst, de resultaten over ervaringen met computersimulatieprogramma's positief bleken in dat betreffende blok.

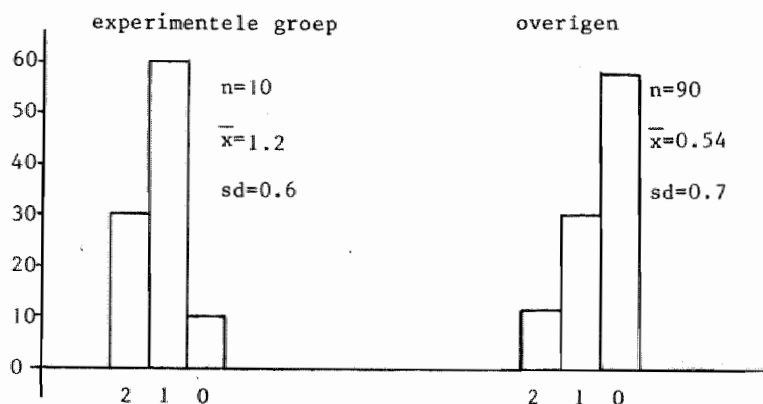
#### Bloktoets (enige preliminaire gegevens).

In de toets van de blokken 1.5 en 3.2 zijn enkele vragen opgenomen over de inhoud van het onderwerp waarop de computersimulatieprogramma's betrekking hadden. In blok 1.5 (atherosclerose) zijn twee van deze items in de formatieve toets opgenomen. In tabellen 10.5 en 10.6 is een overzicht gegeven van de resultaten van 10 studenten (experimentele groep) op items '130' en '131' in het studiejaar 1980/1981 naar rangorde van de totale score van de studenten bij deze bloktoets. Het totaal aantal items was ongeveer 150 stuks.

In tabel 10.5 is te zien dat 8 van de 10 studenten uit de experimentele groep behoren tot de 25 beste studenten van de 100 van deze toets. De score m.b.t. item 131 (tabel 10.5) blijkt voor de experimentele groep duidelijk beter dan de score van de overigen. Bij item 130 is dit minder duidelijk het geval. Worden van beide items tesamen de score bekeken dan blijkt er een duidelijk verschil te bestaan tussen de experimentele groep en de overigen. De score "allebei de items goed" is laag (30% resp. 12%), maar de score "geen een item goed" laat zien dat de experimentele groep beter scoort dan de overigen (10% resp. 58%). Als deze percentages worden vergeleken en uitgezet in een frequentieverdeling zoals in figuur 10.1 is gedaan, dan blijkt dat er tussen de experimentele groep en de overigen een significant verschil bestaat. De experimentele groep heeft een gemiddelde score van 1.2 "goed" (sd=0.6) en de overigen een gemiddelde score van 0.54 "goed" (sd=0.7).

Tabel 10.5 Score op item 130 en 131 in studiejaar 1980/81

Rangorde v.d. student op bloktoets	item 130 goed: fout: ?:			item 131 goed: fout: ?:			Totaalscore v.d. student op bloktoets:
2	1	0	0	1	0	0	79%
9	0	1	0	1	0	0	65%
10	1	0	0	1	0	0	64%
11	1	0	0	1	0	0	63%
14	0	1	0	1	0	0	62%
15	0	0	1	1	0	0	61%
22	1	0	0	0	0	1	56%
25	0	1	0	1	0	0	55%
57	0	0	1	1	0	0	44%
70	0	0	1	0	0	1	38%
Totaal experimentele groep:	40%	30%	30%	80%	0%	20%	-- (n=10)
Totaal overigen:	20%	22%	58%	37%	5%	58%	-- (n=90)



figuur 10.1. Score op item 130 en 131 tesamen in studiejaar 1980/81. Er is een significant verschil tussen de experimentele groep en de overigen ( $t=2.81$ ;  $p < 0.01$ ).

Tabel 10.6 Score op item 130 en 131 tesamen in studiejaar 1980/81

	alles goed (2)	één goed (1)	geen goed (0)	totaal
Experimentele groep:	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	10 (100%)
Controle groep:	11 (12%)	27 (30%)	52 (58%)	90 (100%)

In blok 3.2 (moeheid) in het studiejaar 1981/82 zijn 5 items m.b.t. de stof die in het computersimulatieprogramma CARDIO aan de orde komt, opgenomen. De resultaten zijn te zien in tabel 10.7.

Tabel 10.7a Score op alle bloktoets items tesamen in studiejaar 1981/82<sup>2)</sup>

experimentele groep (n=10)	52%	goed	sd=12%	1)
controle groep (n=58)	53%	goed	sd=13%	

1) geen significant verschil tussen beide groepen

2) gezien het grote aantal vragen hebben 5 vragen een te verwaarlozen invloed op de totale score.

Tabel 10.7b Score op 5 items tesamen in studiejaar 1981/82

experimentele groep (n=10)	88%	goed	sd=19%	1) 2)
controle groep (n=58)	67%	goed	sd=32%	

1) significant verschil tussen beide groepen ( $t=1.99$ ,  $p < 0.05$ )

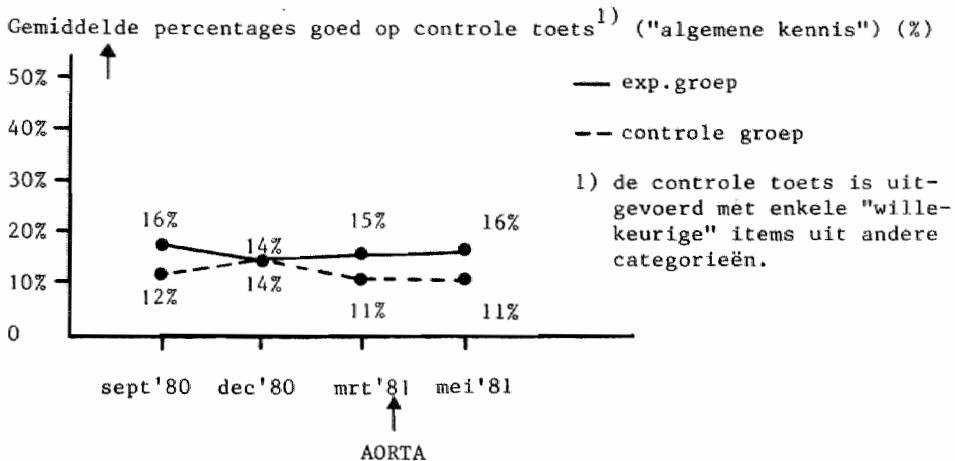
2) zie noot 2 tabel 10.7a.

Allereerst is gekeken (in tabel 10.7a) of de experimentele groep significant hoger scoort in de gehele toets. Dat blijkt niet zo te zijn. De experimentele groep en de controle groep zijn dus vergelijkbaar. In tabel 10.7b blijkt uit de gegevens van de twee groepen dat de experimentele groep hoger scoort (88%) dan de controle groep (67%). Er blijkt een aantoonbaar verschil te bestaan tussen de experimentele groep en de controle groep ( $t=1.99$ ;  $p < 0.05$ ). De studenten die het computersimulatieprogramma CARDIO gedaan hebben in dit blok over moeheid scoorden significant beter op de betreffende items.

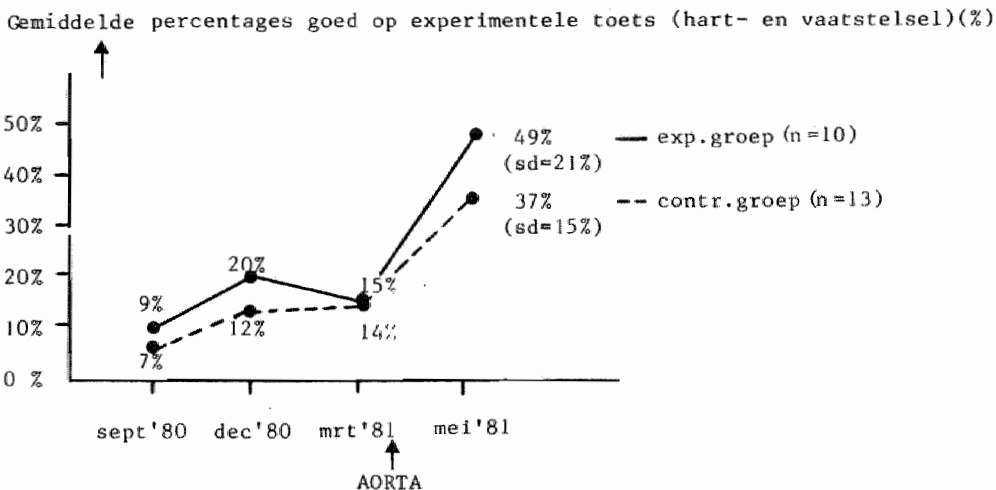
#### Voortgangstoets (enige preliminaire gegevens)

De experimentele groep van 10 studenten die in de formatieve toets van het onderwijsblok 1.5 (studiejaar 1980/81) zijn vergeleken met een controle groep (zie tabellen 10.5 en 10.6) zijn op een

iets andere wijze ook vergeleken in vier voortgangstoetsen. In een voortgangstoets die vier maal per jaar door alle studenten wordt afgelegd, wordt gekeken naar de gemiddelde groei in algemene kennis (zie hoofdstuk 1.3). Door de manier van data verwerking is het mogelijk om de groepen te vergelijken in de gemiddelde groei in kennis op een geselecteerd terrein. Er is gekozen voor het toetsen van de resultaten op items die betrekking hebben op het hart en vaatstelsel (één van de 13 categorieën uit de voortgangstoets, cf. hoofdstuk 1.3).



figuur 10.2. Algemene kennis verloop. (Het programma AORTA werd gepresenteerd op het moment aangegeven met een pijl.)



figuur 10.3. Specifieke kennis verloop. (Verschil in mei '81:  $t=1.53$ ,  $0.05 < p < 0.10$ ).

De percentages zijn relatief laag omdat de voortgang m.b.t. het einddoel na zes jaar gemeten wordt waardoor er geen sprake is van "leerstof-gebonden" toetsen.

De resultaten toonden aan dat ten eerste er geen significant verschil in percentages goede antwoorden in "algemene kennis" kon worden vastgesteld tussen beide groepen in de resultaten van de voortgangstoets van september 1980, december 1980, maart 1981 en mei 1981 (figuur 10.2). Ten tweede dat er geen significante verschillen waren tussen beide groepen in gemiddelde kennis m.b.t. het hart en vaatstelsel in de voortgangstoetsen (figuur 10.3) van december 1980 en maart 1981. Maar tenslotte bleek dat er in de voortgangstoets van mei 1981, net na de periode dat de experimentele groep had gewerkt met het computersimulatieprogramma AORTA, een verschil was in het percentage goede antwoorden van de experimentele groep t.o.v. de controle groep wat betreft de kennis over hart en vaatstelsel (score 49% met  $sd=21\%$  resp. 37% met  $sd=15\%$ ) ( $t=1.53$ ;  $df=21$ ;  $0.05 < p < 0.10$ ). Het verschil is echter niet significant volgens gebruikelijke normen.

De hier gepresenteerde gegevens zijn slechts preliminair. De ontwikkeling van adequate meetinstrumenten voor de toetsing van het kennisniveau van medische studenten gedurende hun opleiding aan de Rijksuniversiteit Limburg bevindt zich pas in een pril stadium. Nadrukkelijk worden hier dan ook geen vergaande conclusies getrokken omtrent de invloed van computersimulaties op het concrete kennisniveau van de studenten. Anderzijds lijken de data van voldoende belang voor een eerste presentatie in dit kader. Toekomstig onderzoek zal uitvoeriger moeten aantonen in welke mate computersimulatieprogramma's inzicht bevorderend werken in het medisch curriculum.

## 10.2. Conclusies

Het computersimulatieproject is in 1978 aan de Rijksuniversiteit Limburg gestart met een oriënterende fase gedurende welke een keuze werd gemaakt voor de hardware, de software en de opzet voor het RL-computer simulatiesysteem.

De opzet die gekozen is biedt, gezien de resultaten met het prototype en met 5 operationele en diverse nog niet in het onderwijs beproefde programma's, de mogelijkheid nieuwe modellen te ontwikkelen met het RL-computersimulatiesysteem tot volwaardige CAI-computersimulatieprogramma's voor het medisch onderwijs.

De 5 operationele computersimulatieprogramma's zijn stuk voor stuk in het onderwijs beproefd. De resultaten zijn in de hoofdstukken 3 t/m 9 uitgebreid bediscussieerd.

Inmiddels hebben circa 400 studenten gemiddeld 2 contacturen per sessie doorgebracht aan de computer. Veel gebruikt zijn de programma's AORTA (t/m studiejaar 1981/82 ruim 300 contacturen), CARDIO (ruim 100 uren) en MACDOPE (ruim 300 uren). Dit is begrijpelijk daar deze programma's al wat langer beschikbaar zijn dan de overige. Uit de evaluatie van de gegevens blijkt dat per blok 10-70% van de studenten van een aangeboden programma gebruik maakt.

Met dit computersimulatiesysteem zijn diverse andere modellen ontwikkeld en meer of minder uitgetest welke nog niet in het onderwijs zijn opgenomen, omdat deze modellen pas onlangs gereed zijn gekomen. Dit geldt voor de computersimulatieprogramma's ENZYME en FARMA. Er zijn nog enkele computersimulatieprogramma's die hier niet zijn besproken geïmplementeerd in het RL-computersimulatiesysteem:

- AXON, een computersimulatieprogramma met een model van de Hodgkin en Huxley vergelijking voor de elektrische activiteit over de membraan van een exciteerbare cel;
- GUYTON (versies CIRCE en FKPG), een computersimulatieprogramma met een model van de bloeddruk regulatie volgens Guyton et al.;
- IMMUNO, een computersimulatieprogramma (in een testfase) m.b.t. de dynamica van immunologische processen;
- MYOCARD, een computersimulatieprogramma m.b.t. de linker ventrikel dynamica;
- HUMAN, een computersimulatieprogramma met een zeer uitgebreid model van een aantal regelmechanismen in de mens volgens ideeën van Coleman et al. Dit model (met 2000 vergelijkingen) functioneert nog

niet volledig onder het RL-computersimulatiesysteem.

Met de ontwikkeling van al deze programma's onder een en hetzelfde systeem is aangegeven dat er op een breed terrein mogelijkheden zijn voor computersimulatieprogramma's. Ook is hiermee aangegeven dat medewerkers van universiteiten op vakgebieden waar wiskundige modelvorming mogelijk lijkt te zijn, -dat kan dus ook buiten de medische wetenschappen zijn- van dit systeem gebruik kunnen maken om de ontwikkeling van een dergelijk computersimulatieprogramma ter hand te nemen. Of ook alle programma's geschikt blijken te zijn voor het onderwijs dat zal steeds moeten blijken.

Tenslotte nog enkele aanzetten voor ontwikkelingen die het RL-computersimulatiesysteem zal kunnen ondergaan:

- de presentatie van grafische output op een ander grafisch weergavesysteem met bijbehorende hardcopy mogelijkheid dan dat van het huidige prototype. Te denken is aan het GIGI-systeem;
- bij de grotere modellen zal het inspecteren van de waarden van modelparameters op een selectievere manier dan nu het geval is moeten gebeuren. Te denken valt aan enkele categorieën zoals patiëntgegevens (gewicht, temperatuur), laboratoriumgegevens (urine, bloedbeeld) en geneesmiddelenoverzicht e.d.;
- het lijkt van belang ook onderzoeken te doen met dit leermiddel in andere onderwijssystemen om een meer algemeen inzicht te krijgen in de invloed die een bepaalde opzet van het onderwijs heeft op het leren door studenten;
- het is van belang voor toekomstig onderzoek de invloed van dit leermiddel op het leren door studenten systematischer na te gaan. Binnen het onderwijssysteem aan de RL zal hiertoe in de bloktoetsen en de voortgangstoetsen een uitgebreider systeem van evaluatie moeten worden ontwikkeld.

Afsluitend kan samengevat worden dat de thans beschikbare programma's bestudering van problemen toestaan die op een andere wijze heel moeilijk te benaderen zijn. Deze problemen zijn direct gekoppeld aan de inhoud van het onderwijsblok waaraan de studenten in de betreffende periode werken. Op deze wijze worden de computersimulatieprogramma's leermiddelen naast alle andere die ter beschikking staan. Dit voorkomt een al te geïsoleerde plaats van de computer in het onderwijs, een euvel waaraan al veel experimenteren van Computer Assisted Instruction geleden hebben.

N.B. Informatie, listings en/of source van/over de hier genoemde programma's en van het RL-computersimulatiesysteem (RLCS-systeem) is/zijn te verkrijgen bij de auteur via het adres van de capaciteitsgroep farmacologie, postbus 616, 6200 MD Maastricht.





## HOOFDSTUK 11

### Summary and conclusive remarks

The use of computers in education has experienced an explosive development during the last years. There is still much research going on as to the choice of computer configurations, proper software adequate learning programs etc. One of the approaches to the application of computers in education is the use of one of the strongest features of the computer, viz its power to perform simulations of complex systems. This thesis describes a study on the development of a computer simulation system for the simulation of biological processes to be used in a problem oriented medical curriculum.

In chapter 1 the most important domains of this study are introduced: (a) the role of the computer as an educational appliance. More specifically the developments of "Computer Assisted Instruction" (CAI) are briefly introduced; (b) simulation is introduced as a method in education. The possibilities of computersimulations on the basis of mathematical models are discussed from the point of view that this approach allows the study of fundamental concepts underlying complex biological systems; (c) the specific educational environment at the University of Limburg (RL) is introduced. The specific features of the problem-oriented medical curriculum are discussed.

The first part of chapter 2 discusses methods of mathematical modelling and simulation of biological systems. In the second paragraph of this chapter arguments are discussed that led to the realisation of the RL-computer simulation system. Specifically the choice of programming language, terminal system, computer configuration, machine-student adaptations, response-times and ergonomy is argued. The last part of this chapter describes the RL-computer simulation system to be used in later chapters in combination with different mathematical models. The hardware of the system is discussed as well as the software, the individual modules and files of the system.

Chapter 3 describes the results of implementing a mathematical model on basic hemodynamics into the RL computer simulation system. This program -AORTA- allows students the study of basic hemodynamic relations between pressure, volume, flow, resistance and compliance. The model is based on a "windkessel" model of the aorta. It allows simulation of the

effects of hemodynamic disturbances on the pressure and flow in the major arteries.

Chapter 4 presents the results of **CARDIO**, a simulation program on blood pressure regulation under normal and abnormal conditions. The model underlying this program is a more advanced model of cardiovascular control than that used in **AORTA**. It allows the simulation of pathological conditions, such as myocardial infarct, renal artery stenosis or renal insufficiency. On the other hand therapeutic interventions in abnormal conditions can also be simulated. The program allows the application of drugs like cardiac glycosides, diuretics or vasodilators.

Chapter 5 describes the computer simulation program **FLUIDS**. The mathematical model underlying this program contains over 200 variables and describes control mechanisms of body fluid volumes and electrolytes as well as respiratory control mechanisms. This model allows a variety of simulations of e.g. thirst, fluid loss, exaggerated drinking, carbon dioxide inhalation, severe physical exercise etc. Again, students can also intervene therapeutically in an abnormal steady-state of the model by infusing fluids of different composition, giving a diuretic etc. The basic physiology of respiratory and metabolic acidosis and alkalosis can be studied with this model.

Chapter 6 contains a description of a two-compartment model underlying the computer simulation program **FARMA**. This program allows students to become conversant with basic pharmacokinetic principles such as the half-life, clearance of distribution volume of a drug.

In chapter 7 the more detailed pharmacokinetic program **MACDOPE**, which was originally developed at McMaster University in Hamilton, Canada, is discussed. This program is analyzed with respect to the structure of the model, thus allowing implementation into the RL computer simulation system. Moreover, a number of experiments on the pharmacokinetic behaviour of acetylsalicylic acid and ampicillin in different patients are presented.

Chapter 8 discusses the computer simulation program **ANAMNESE**. In contrast to all other programs **ANAMNESE** is not based upon a mathematical model.

Rather, it simulates the anamnestic interview between a doctor and a patient. This program contains a large data file with patient characteristics. The student can take the medical history of a selected patient only by systematically going through the relevant questions. Two examples of different patients are discussed in this chapter.

Chapter 9 discusses the computer simulation program ENZYM. This program simulates the basic Michaelis-Menten kinetics of an enzyme reaction.

In chapter 10 the use of the different computer simulation programs of the previous chapters in the medical curriculum is discussed. The use of the different programs in the various years is presented. Furthermore the "behaviour" of students in computer simulation sessions is discussed, specially in relation to the changes they make in the models. Next, some preliminary results are discussed on the appreciation of the programs by the students, as well as the influence of some of the programs on their level of insight in respective problems related to the simulations. It is concluded that there is a clear place for computer simulations as an educational tool in the medical curriculum. The frequency of use as well as the appreciation by the students shows the value of this tool. The general RL computer simulation system is a versatile program, allowing the introduction of a wide variety of mathematical models and simulations in a curriculum.



----- APPENDICES -----

## Appendix 2.1

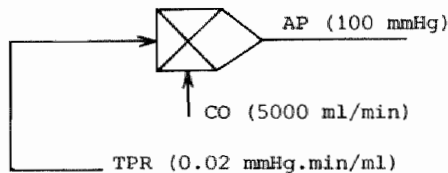
### Voorbeeld van de toepassing van het begrip "gain" bij biologische systemen.

Het begrip "gain" bij biologische modellen kan omschreven worden als het vermogen van een systeem om een bepaalde systeemvariabele zo goed mogelijk "te regelen" als er zich aan de "ingang" van een systeem een verstoring voordoet.

Een systeem met een "hoge gain" is beter in staat om variabelen constant te houden bij een plotselinge verandering dan een systeem met een "lage gain".

Hier zal aan de hand van een voorbeeld van Coleman (1977) een definitie worden afgeleid waarmee in de praktijk van de biologische regelmechanismen door verschillende auteurs steeds wordt gewerkt (cf. Coleman, 1977a). Het voorbeeld zal in twee stappen worden opgebouwd.

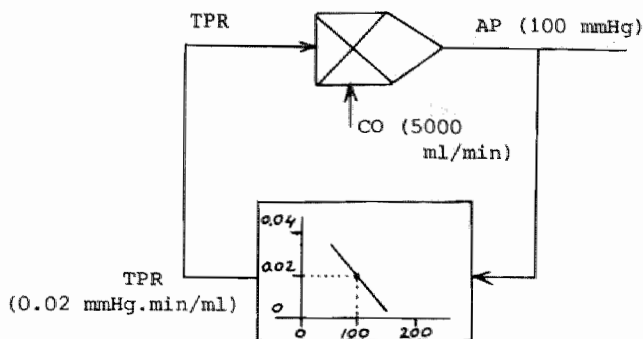
De gemiddelde arteriële druk (AP), die normaal 100 mmHg is, is het produkt van het hartminuutvolume (CO), dat normaal 5000 ml/min is en de totale perifere weerstand (TPR), die normaal 0.02 mmHg.min/ml is.



Tegelijkertijd kan door een eenvoudig experiment worden vastgesteld dat bij een proefpersoon die plotseling van een liggende naar een zittende houding wordt overgebracht een hartminuutvolume daling van stel 1000 ml/min tot 4000 ml/min kan worden waargenomen. Dit impliceert, als we uitgaan van een onveranderde totale perifere weerstand en de hierboven besproken relatie, dat de gemiddelde arteriële bloeddruk met 20 mmHg tot 80 mmHg gedaald zou moeten zijn. Door de plotselinge positieverandering treedt er echter een reflexmatige compensatie in werking die de totale perifere weerstand verhoogt. De relatie tussen de daling van AP en de verhoging van TPR kan experimenteel worden bepaald. Stel dat deze relatie in algebraïsche termen de volgende relatie is:

$$TPR = 0.06 - 0.004 \cdot AP$$

dan wordt het complete regelsysteem, voor wat hier is besproken, als volgt vastgelegd in het volgende schema:



Dit systeem overziende kunnen we ons voorstellen dat als om een of andere reden het hartminuutvolume (CO) plotseling afneemt tot 4000 ml/min dit onmiddellijk door de arteriële bloeddruk wordt "gedetecteerd" en een verhoging van de totale perifere weerstand "initieert" waardoor er slechts een netto effect van in dit voorbeeld 7.7 mmHg bloeddruk daling optreedt.

Uitgaande van de hier gememoreerde bevindingen kan er een definitie worden opgesteld van de "gain":

$$\text{gain} = \frac{\text{de "ongeregelde verstoring"-de "geregelde verstoring"}}{\text{de "geregelde verstoring"}} = \frac{20-7.7(\text{mmHg})}{7.7(\text{mmHg})}$$

De "gain" van dit reflexmechanisme wordt dan 1.6.

De uitdrukking "gain" zoals die hier bij een biologisch model indirect is afgeleid is identiek aan het concept van de open lus versterking bij een conventioneel lineair regelnetwerk. Merk echter op dat bij het hier besproken voorbeeld de "gain" tijdsafhankelijk is. Vergeleken met de beschouwingen over G en H in paragraaf 2.1 (en figuur 2.1) komt dit neer op een overdrachtsfunctie van  $G = 1.6$  en  $H = 1$ : d.w.z. er is geen integratie in de overdrachtsfunctie G van de voorwaardse weg.

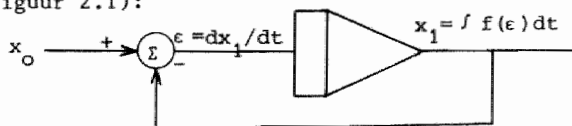
Er is hier dan ook sprake van wat in paragraaf 2.1 een algebraïsche loop wordt genoemd of ook wel een type 0 systeem, nl.:

$$AP = f(AP)$$

af te wel

$$AP = CO \cdot [0.06 - 0.004 \cdot AP]$$

Over het algemeen is de overdrachtsfunctie G echter bij de hier beschreven modellen een "integrerend netwerk" met de overdrachtsfunctie  $\int f(\epsilon) dt$  die een functie van de tijd is en er als volgt kan uitzien (zie ook figuur 2.1):





Hierbij kunnen twee illustratieve opmerkingen worden gemaakt die op een fundamenteel verschil wijzen met het eerste genoemde voorbeeld van de bloeddruk met een tijdsonafhankelijke gain:

1. Als  $x_1 = 0$  en  $x_0$  plotseling toeneemt van 0 tot 10  
dan is  $\epsilon = 10$  ( $\epsilon = \text{maximaal}$ ),  
 $dx_1/dt = 10$  en  $x_1$  zal stijgen.  
De  $G$  is dan per definitie zeer klein  
nl.  $x_1/\epsilon$ , met  $\epsilon \gg x_1$  en de "gain" =  $\infty$
2. Als  $x_1 = x_0$  op  $t = \infty$  en er dus een stabiele toestand  
bereikt is zal  $G$  per definitie zeer groot zijn:  
nl.  $x_1/\epsilon$ , met  $\epsilon = 0$  en de "gain" = 0

Samengevat kan gesteld worden dat bij een teruggekoppeld integrerend systeem de "gain" een functie is van de tijd.

### Appendix 3.1

#### Casus behorende bij het computersimulatieprogramma AORTA

AORTA

Namen: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Gebruik bij dit computersimulatieprogramma AORTA steeds de handleiding. Het gebruik van het simulatieprogramma zelf wordt beschreven in het algemene deel. De bijzonderheden over het model van de aorta en de interventiemogelijkheden worden in het laatste deel van de handleiding beschreven.

##### Taak 1. Het aorta model.

Welke fysische grootheden spelen bij dit model volgens U een belangrijke rol? Noem er enkele: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Welke grootte speelt volgens U een belangrijke rol in de relatie tussen druk en volume in de aorta? De grootte: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Welke grootte speelt volgens U een belangrijke rol in de relatie tussen de druk in de aorta en de perifere stroom? De grootte: \_\_\_\_\_

##### Taak 2. De normale bloeddruk in de aorta.

Start nu het computersimulatieprogramma AORTA en simuleer de aortadruk zonder dat U één grootte verandert. Dit is dan het normale drukverloop in de linker ventrikel en de aorta

Hoe groot is bij dit model de diastole en systole druk in de aorta?

De diastolische druk in de aorta is: \_\_\_\_\_

De systolische druk in de aorta is: \_\_\_\_\_

Enkele opmerkingen bij deze casus:

- De student heeft zich van tevoren op de hoogte gesteld van de begrippen compliantie, perifere weerstand en de bijbehorende eenheden.
- In het desbetreffende blokboek worden 3 pagina's aan dit programma en deze casus besteed.

Vervolg 3.1

De essentiële kenmerken van de werkelijke bloeddruk in de aorta stemmen overeen met de gesimuleerde bloeddruk.

Wat mist U desondanks nog? .....

Wat zijn de verschillen in vorm en grootte tussen de druk in de aorta en de linker ventrikel? .....

#### Taak 3. Veranderen van de compliantie

Bij arteriosclerose verandert de compliantie van de grote arteriën. De vermindering van de compliantie van de aorta kan worden gesimuleerd door de waarde van de aortawand compliantie van 1.1 ml/mmHg terug te brengen tot 0.55 ml/mmHg. Dat is dus een vermindering van 50%. Doe dat eens.

Wat is het verschil van de druk in de aorta nu met die in de vorige simulatie? .....

Kunt u iets meer zeggen over hoe dat kan gebeuren: .....

Denkt U dat deze verschillen diagnostische betekenis kunnen hebben voor het herkennen van een arteriosclerose? .....

#### Taak 4. Veranderen van de perifere weerstand

Bij hypertensie wordt de weerstand van de perifere circulatie om een of andere reden verhoogd. De verhoging van de totale perifere weerstand en de gevolgen daarvan kunnen worden gesimuleerd door de waarde van de totale perifere weerstand van 1.25 mmHg.sec/ml te verhogen tot 1.8 mmHg.sec/ml. Dat is dus een verhoging van ongeveer 50%. Doe dat eens. Ga uit van het normale patroon door het model te herstarten of door zelf alle aangebrachte veranderingen op normale waarden terug te zetten.

Vervolg 3.1

Wat is het verschil van de druk in de aorta nu met die in de normale situatie? .....

Wat is het verschil tussen de perifere stroom nu met die in de normale situatie? .....

**Taak 5. Veranderen van de maximale linker ventrikel druk.**

Het lichaam zal trachten de perifere stroom zo goed mogelijk te handhaven op de normale waarden. Dit model doet dat niet automatisch. Indien U nog tijd over hebt kunt U, uitgaande van de situaties zoals die bij taak 3 en 4 zijn ontstaan eens proberen de gemiddelde perifere stroom op de normale waarden te brengen door de maximale linker ventrikel druk te veranderen.

Moet de maximale linker ventrikel druk daarvoor verhoogd of verlaagd worden? .....

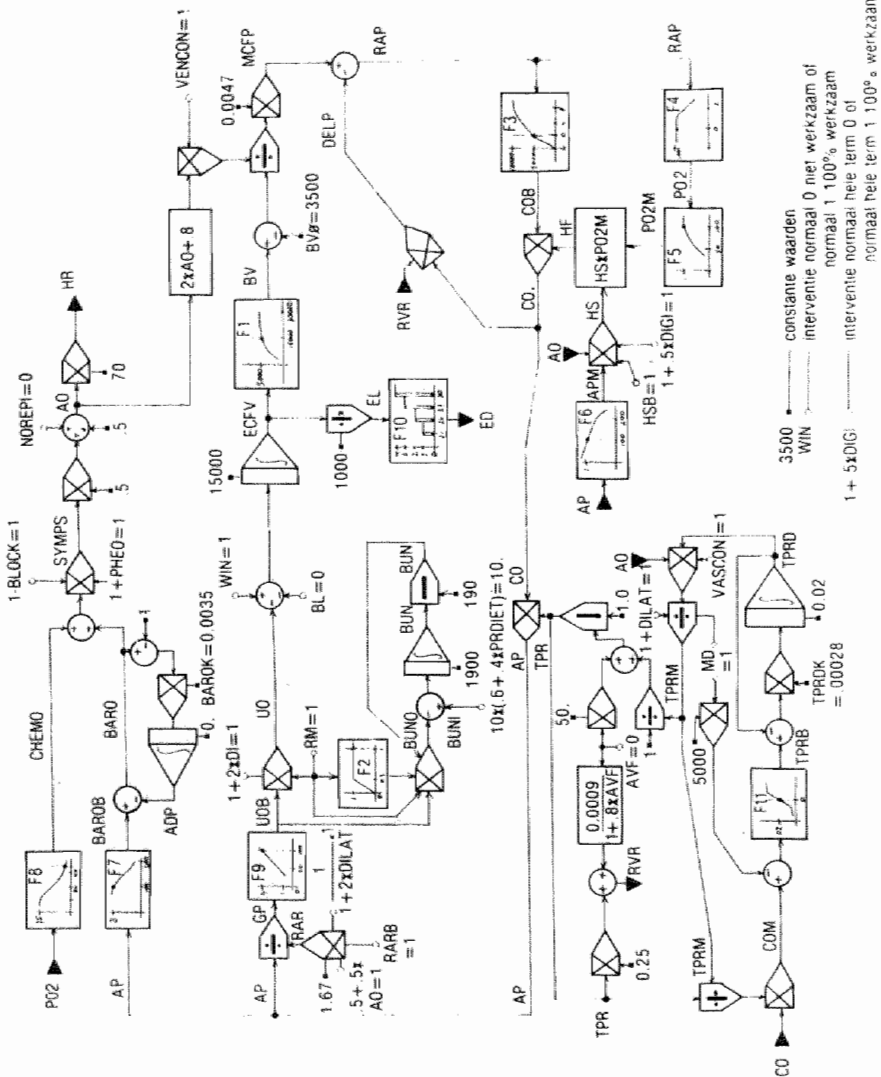
Denkt U dat de verschillen in systolische en diastolische druk in de aorta bij deze beide simulaties diagnostische betekenis kunnen hebben voor het herkennen van

- |                     |        |          |
|---------------------|--------|----------|
| 1. arteriosclerosis | taak 3 | ja / nee |
|                     | taak 4 | ja / nee |
| 2. hypertensie      | taak 3 | ja / nee |
|                     | taak 4 | ja / nee |

Veel succes.

## Appendix 4.1

## Analoge notatiewijze van het model



Appendix 4.2Interventies (normaal werkzaam)

Interventies die normaal werkzaam zijn (norm=1), maar verhoogd of verlaagd kunnen worden.

- |  |              |
|--|--------------|
| * Basale renale arteriële weerstand                            | (RARB=1.0)   |
| <i>groter dan 1.0 arteriële nierstenose</i>                    |              |
| * Renale massa   | (RM=1.0)     |
| <i>kleiner dan 1.0 (acute) nier-insufficiëntie/nefrectomie</i> |              |
| * Proteïne inname  | (PRDIET=1.0) |
| <i>kleiner dan 1.0 ondervoeding/proteïne tekort</i>            |              |
| * Water inname (ml/min)  | (WIN=1.0)    |
| <i>kleiner dan 1.0 uitdroging</i>                              |              |
| <i>groter dan 1.0 overvloedig drinken</i>                      |              |
| * Selectieve veneuze constrictie                               | (VENCON=1.0) |
| <i>indien groter dan 1.0</i>                                   |              |
| * Basale hartsterkte   | (HSB=1.0)    |
| <i>kleiner dan 1.0 licht hartinfarct</i>                       |              |
| <i>veel kleiner dan 1.0 zwaar hartinfarct</i>                  |              |
| * Selectieve arteriële constrictie                             | (VASCON=1.0) |
| (werkt niet op de nier)  |              |
| <i>indien groter dan 1.0 arteriële constrictie</i>             |              |
| <i>indien kleiner dan 1.0 arteriële dilatatie</i>              |              |
| * Metabole eisen   | (MD=1.0)     |
| <i>groter dan 1.0 inspanning</i>                               |              |

Appendix 4.3Interventies (normaal niet werkzaam)

Interventies die normaal niet werkzaam zijn (norm=0): verstoringen en geneesmiddelen. Bij de geneesmiddelen kan gebruik gemaakt worden van dosis werkingsrelaties.

Verstoringen:

- |  |        |
|--|--------|
| * Arterio-veneus fistel  | (AVF)  |
| <i>groter dan 0. directe verbinding tussen arteriën en venen</i> |        |
| * Feochromocytoom  | (PHEO) |
| <i>groter dan 0. verhoogde plasma catecholamines</i>             |        |
| * Bloedverlies   | (BL)   |
| <i>groter dan 0. bloedingen</i>                                  |        |

Geneesmiddelen:

- |  |          |
|--|----------|
| * Hartglycoside/digitalis  | (DIGI)   |
| <i>groter dan 0. verhoging contractiekracht van de hartspier</i> |          |
| * Vaatverwijder (inclusief renale arteriën)                      | (DILAT)  |
| <i>groter dan 0. vaatverwijding</i>                              |          |
| * Diureticum   | (DI)     |
| <i>groter dan 0. tubulus functie wordt gewijzigd</i>             |          |
| * Sympathicoliticum  | (BLOCK)  |
| <i>groter dan 0. verlaging sympathische activiteit</i>           |          |
| * Norepinephrine/noradrenaline                                   | (NOREPI) |
| <i>groter dan 0. algehele vasoconstrictie</i>                    |          |

## Appendix 4.4

### Casus hypertensie

#### Casus 2.

##### Inleiding

Hoge bloeddruk komt bij 10-15% van de volwassen bevolking voor. Omdat hypertensie tot de risicofactoren voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit behoort, moet het behandeld worden.

Het ziektebeeld hypertensie moet diagnostisch aangenomen worden indien bij herhaaldelijk bloeddruk meten op verschillende tijden de druk boven de grens van 160/95 mmHg ligt. De normale bloeddruk gaat tot 140/90 mmHg, daartussen spreekt men van borderline-hypertensie.

Oorzaken van hoge bloeddruk zijn verschillend (zie tabel). Van primaire (essentiële) hypertensie spreekt men als geen oorzaak kan worden aangewezen, dit komt bij ongeveer 90% van de gevallen voor. De ziektebeelden bij secundaire hypertensie spreken voor zich.

Tabel: Oorzaken en vormen van hypertensie.

- I. Primaire (essentiële) hypertensie.
- II. Secundaire hypertensie:
  1. Renaal: a) parenchymateus (b.v. chron.glomerulonefritis, pyelonefritis)  
b) vasculair (b.v. nierarteriestenose)
  2. Endocrien (b.v. Conn syndroom, feochromocytoom)
  3. Coarctatio aortae
  4. Gemengde vorm (b.v. zwangerschapstoxicose, intracraniële tumor).

N.B. In dit computersimulatieprogramma wordt de bloeddruk alleen als gemiddelde arteriële bloeddruk (AP) aangegeven. De systolische/diastolische bloeddruk is hieruit via de onderstaande formule te berekenen:

$$AP = p \text{ diastole} + \frac{p_{\text{systole}} - p_{\text{diastole}}}{3}$$

Voorbeeld: 150/75 mmHg geeft  $AP = 75 + \frac{150 - 75}{3} = 100 \text{ mmHg}$



Vervolg 4.4

CARDIO

Naam.....

Datum.....

Casus 2.

Start het programma op de gebruikelijke manier zoals in de handleiding staat vermeld. U kunt dan eerst de normaal waarden van enkele belangrijke fysiologische variabelen bestuderen en de manier waarop deze grafisch worden weergegeven. Na het tekenen van de kaders moet eerst nog wel voor "doorgaan" gekozen worden. Onderbreek daarna eventueel de computersimulatie van dit normale patroon of wacht tot de ingestelde tijd van 15 dagen is verlopen. Kies nu voor de mogelijkheid een casus te bestuderen. Er zijn 6 casussen. We bespreken hier casus 2.

Nadat U casus 2 daadwerkelijk uitgekozen heeft en de bloeddruk over 2 dagen geregistreerd heeft, constateert U een stabiele hoge bloeddruk. Bij deze casus gaat het nu niet zo zeer om de vorm of de oorzaak. U constateert dus hoge bloeddruk en U zult moeten proberen om de bloeddruk omlaag te brengen. Er staan drie verschillende mogelijkheden tot jullie beschikking.

2. U heeft 15 dagen tot Uw beschikking om deze patiënt normotensief te maken.

Opdracht 1: Schrijf een vaatverwijder voor.

In dit computernprogramma zit een vaatverwijder VASCON met een effect zoals in de handleiding is aangegeven.

Hoeveel mmHg wilt U de bloeddruk omlaag brengen?.....

En hoeveel van de vaatverwijder hebt U dan nodig bij chronisch gebruik om op AP = 100 te komen? .....  
 ..... (Bekijk de dosiswerkingscurve).....

Probeer nu eens de vragen te beantwoorden:

Hoe werkt een vaatverwijder?.....

Waar werkt een vaatverwijder op in?.....

Als U de juiste dosering hebt aangegeven, ziet U de bloeddruk dalen tot normaal!

Kies steeds opnieuw deze casus 2 en ga door met de volgende opdrachten.

Vervolg 4.4

Opdracht 2: Als tweede keuze hebt U een diureticum. Kies een dosis m.b.v. de dosiswerkingscurve. Laat dit een paar dagen werken en stop de simulatie op het scherm.

Probeer te beantwoorden:

Hoe werkt een diureticum?.....

.....

Ziet U effecten bij de urineproductie?.....

.....

Welke bijwerkingen moet U voorkomen?.....

.....

Wat zal gebeuren als de therapie gestopt wordt? Voer het uit.....

.....

Opdracht 3: De derde mogelijkheid bestaat uit het geven van een sympathicolyticum. Kies een dosis m.b.v. de dosiswerkingscurve en bekijk wat er gebeurt.

Hoe werkt een sympathicolyticum?.....

.....

Welke effecten heeft hij?.....

.....

Welke bijwerkingen zijn te verwachten?.....

.....

Appendix 4.5Casus zwaar hartinfarct

CARDIO

NAAM.....

DATUM.....

CASUS 3

Start het programma op de gebruikelijke manier zoals in de handleiding staat vermeld. U kunt dan eerst de normaal waarden van enkele belangrijke fysiologische variabelen bestuderen en de manier waarop deze grafisch worden weergegeven. Na het tekenen van de kaders moet eerst nog wel voor "doorgaan" gekozen worden. Onderbreek daarna eventueel de computersimulatie van dit normale patroon of wacht tot de ingestelde tijd van 15 dagen is verlopen. Kies nu voor de mogelijkheid een casus te bestuderen. Er zijn 6 casussen. We bespreken hier casus 3. Nadat U Uw keuze gedaan heeft simuleert het programma een bepaald pathologisch beeld. Als U op het grafische scherm kijkt ziet U de variabelen veranderen. Hierna stopt de computer de ingeprogrammeerde situatie.

De volgende situatie heeft zich afgespeeld: Als huisarts wordt U door de vrouw van een patiënt opgebeld dat U zeer snel langs moet komen. Haar man voelde zich opeens duizelig, ging op bed liggen en werd bewusteloos. U vermoedt iets ergs en rijdt naar hun huis. U ziet een man, die bewusteloos is, op bed liggen.

Als U de grafiek bekijkt zult U het volgende makkelijk kunnen beantwoorden:

- 1) Wat is veranderd?.....  
.....
- 2) Is het een acuut beeld en waarom?.....  
.....
- 3) Wat heeft deze man?.....

Vervolg 4.5

## Vervolg 3.

De oorzaak en de verklaring voor de veranderingen is: deze man heeft thuis een zwaar hartinfarct doorgemaakt.

Opdracht 1 : Wat gaat gebeuren als U geen therapie toepast?

Probeer het uit en kijk of U de pathofysiologische veranderingen kunt verklaren (kies opnieuw deze casus 3). . . . .

Opdracht 2 : U probeert hem te helpen met een hartglycoside.

Schrijf hem digitalis (DIGI = 0.8) voor en ga vervolgens Uw therapie controleren.

Wat zal gebeuren? . . . . .

Wat zal gebeuren als U DIGI in hogere dosering voorschrijft, b.v. 1.2? Probeer dat eens (door te corrigeren vanaf de laatste onderbreking) . . . . .

Opdracht 3 : Kies nog eens casus 3 en probeer een therapie met een vaatverwijder. Schrijf hem een vaatverwijder (VASCON) voor.

Welke effecten heeft de vaatverwijder hier? . . . . .

Is dit wenselijk in deze situatie? . . . . .

Hoe zal het beeld op langere termijn uitzien? . . . . .

Opdracht 4 : Start nog eens opnieuw met deze patiënt (casus 3) en deze keer met een diureticum als therapie (DI = 0.6).

Waarom wordt een diureticum toegediend na een hartinfarct? . . . . .

. . . . .

Opdracht 5 : Probeer als U nog tijd over hebt bij deze casus 3 een combinatie van deze geneesmiddelen te geven b.v. digitalis (DIGI = 1.5) en een diureticum (DI = 1.0).

SUCCES

## Appendix 4.6

### Casus licht hartinfarct

CARDIO

NAAM.....

DATUM.....

#### CASUS 4

Start het programma op de gebruikelijke manier zoals in de handleiding staat vermeld. U kunt dan eerst de normaal waarden van enkele belangrijke fysiologische variabelen bestuderen en de manier waarop deze grafisch worden weergegeven. Na het tekenen van de kaders moet eerst nog wel voor "doorgaan" gekozen worden. Onderbreek daarna eventueel de computersimulatie van dit normale patroon of wacht tot de ingestelde tijd van 15 dagen is verlopen.

Kies nu voor de mogelijkheid een casus te bestuderen. Er zijn 6 casussen. We bespreken hier casus 4. Nadat U Uw keuze gedaan heeft simuleert het programma een bepaald pathologisch beeld. Als U op het grafische scherm kijkt ziet U de variabelen veranderen. Hierna stopt de computer de ingeprogrammeerde situatie.

De volgende situatie heeft zich afgespeeld: Als huisarts wordt U door de vrouw van een patiënt opgebeld dat U snel langs moet komen. Haar man voelde zich opeens niet goed en ging op bed liggen. U vermoedt iets ergs en rijdt naar hun huis. U ziet een man, bleek gezicht, op bed liggen. Hij vertelt: "Ik voelde mij opeens zo duizelig en ik heb zo'n angst".

Als U de grafiek bekijkt zult U het volgende makkelijk kunnen beantwoorden:

- 1) Wat is veranderd?.....
- 2) Op de grafiek is te zien dat de gemiddelde arteriële druk (AP), de cardiac output (CO) en de urine output (UO) verlaagd is. Alleen de totale perifere weerstand (TPR) is verhoogd. Als U dit ook gevonden hebt zult U waarschijnlijk een eenvoudige oplossing voor het gebeurde kennen, namelijk deze man heeft een twee uur geleden.....
- 3) Kunt U de afwijkingen verklaren?.....

Vervolg 4.6

## vervolg 4

De oorzaak en de verklaring voor de veranderingen is: deze man heeft thuis een licht hartinfarct doorgemaakt.

Opdracht 1 : Wat zou gebeurd zijn als U geen therapie zou hebben toegepast?

Probeer het uit en kijk of U de pathofysiologische veranderingen kunt verklaren. Kies opnieuw deze casus 4. . . . .

Opdracht 2 : U probeert hem te helpen met een hartglycoside. Schrijf hem digitalis (DIGI = 0.4) voor en ga vervolgens Uw therapie controleren.

Wat zal er gebeuren? . . . . .

Wat zal er gebeuren als U DIGI in een hogere dosering voorschrijft b.v. 0.8? Probeer dat eens (door te corrigeren vanaf de laatste onderbreking) . . . . .

Wat voorkomt U met digitalis op langere termijn? . . . . .

Opdracht 3 : Kies nog eens casus 4 en probeer eens een therapie met een vaatverwijder. Schrijf hem een vaatverwijder (VASCON) voor. Welke effecten heeft de vaatverwijder? . . . . .

Is dit wenselijk in deze situatie? . . . . .

Hoe zal het beeld er op langere termijn uitzien? . . . . .

Opdracht 4 : Start nog eens opnieuw met deze patiënt (casus 4) en deze keer met een diureticum als therapie (DI = 0.4).

Waarom wordt een diureticum toegediend na een hartinfarct? . . . . .

Welk orgaan probeert U daardoor te sparen? . . . . .

En waarom? . . . . .

Opdracht 5 : Probeer als U nog tijd over hebt bij deze casus een combinatie van deze geneesmiddelen te geven b.v. digitalis (DIGI = 0.4) en een diureticum (DI = 0.4).

SUCCES

Appendix 4.7Casus acute nierinsufficiëntie

CARDIO

Naam \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

## Casus 5.

Start het programma op de gebruikelijke manier zoals in de handleiding staat vermeld. U kunt dan eerst de normaal waarden van enkele belangrijke fysiologische variabelen bestuderen en de manier waarop deze grafisch worden weergegeven. Na het tekenen van de kaders moet eerst nog wel voor "doorgaan" gekozen worden. Onderbreek daarna, indien gewenst, de computersimulatie van dit normale patroon of wacht tot de ingestelde tijd van 15 dagen is verlopen. Kies nu voor de mogelijkheid een casus te bestuderen.

We bespreken hier casus 5. Nadat U Uw keuze hebt gedaan, laat U het programma tot dag 2 normaal lopen. De computer stopt bij dag 2 van zelf. U kunt nu een acute nierinsufficiëntie simuleren, die b.v. kan optreden na een trauma (met zwaar bloedverlies en shock). Hiertoe wordt de functionele renale massa (=RM) plotseling verminderd. Probeer eerst deze vragen te beantwoorden alvorens U verder gaat.

Wat denkt U gaat gebeuren met de CO \_\_\_\_\_

met de AP \_\_\_\_\_

met de UO \_\_\_\_\_

met de HR \_\_\_\_\_

met de TPR \_\_\_\_\_

met de BV \_\_\_\_\_

met de GP \_\_\_\_\_

Vervolg 4.7

Vervolg 5.

CARDIO

Naam \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Verander dan nu in het model de parameter RM. Maak  $RM = 0,3$

Toets nu Uw bevindingen van hier voor door de simulatie een paar dagen te laten lopen.

Beschrijf de hemodynamische gevolgen van dit acuut beeld!

---



---



---

Wat denkt U dat er zou gebeuren als U niets zou doen in de eerste 2 dagen na de ingreep?

---



---

Wat is het grote gevaar bij dit beeld?

---

Hoe kunt U dit voorkomen?

---



---

Wat doet U in dit geval om de situatie te veranderen, eventuele therapie?

---



---

Wat zal gebeuren als U ook nog de waterinname (WIN) beperkt, b.v.

(WIN = 0)?

---



---



## SUBROUTINE MODEL

```

C      MODEL:   T.G. COLEMAN, UNIVERSITY OF MISSISSIPPI, USA.
C      BEWERKT: F.B.M. MIN, H. VAN KAN, H.A.J. STRUYKER BOUDIER.
C
C      REAL,L1E,L1C,L2E,L2C,L3E,L3C,MCFP,MD,NOREPI
C
COMMON /MODEL/ RAR,GP,UOB,UO,BUNO,BUNI,QBUN,BUN,T,D1Ø
+ ,RARB,DILAT,RM,DI,PRDIET,QBUNØ,TØ,ERR,REQ1,REQ2
+ ,ECFV,EL,ED,BV,MCFP,REQ3,REQ4,REQ5,REQ6,REQ7
+ ,WIN,BL,ECFVØ,VENCON,BVØ,TLOOP,TDAG,TUUR,D39,D4Ø
+ ,HS,HF,PO2M,COB,CO,PO2,RAP,DELP,AP,APM
+ ,DIGI,HSB,D53,D54,L1E,L1C,L2E,L2C,L3E,L3C
+ ,RVR,TPR,TPRM,TPRB,TPRD,DELCO,COM,TMAX,DT,DTG
+ ,VASCON,DTAS,TPRØ,TPRDK,MD,AVF,TMI,TMA,D79,D8Ø
+ ,CHEMO,BAROB,ADP,BARO,SYMP, AO,HR,D88,D89,D9Ø
+ ,PHEO,BLOCK,NOREPI,BAROK,ADPØ,D96,D97,D98,D99,DUM

T=T+DT
TUUR=T/6Ø.
TDAG=TUUR/24.
DYDT=WIN-UO-BL
ECFV=ECFV+DYDT*DT
IF (ECFV.LE.Ø.Ø) ERR=-1.
IF (ECFV.GT.3ØØØØ) ERR=1.
IF (ERR.NE.Ø.) GOTO 7Ø
BV=FUNC (ECFV,Ø.,Ø.,Ø.,Ø.,15ØØØ.,5ØØØ.,2ØØØØ.,6ØØØ.,
+ 3ØØØØ.,75ØØ.,EERR)
BUNI=1Ø*(.6+.4*PRDIET)
IF (RM.LT.Ø.) ERR=-2.
IF (RM.GT.1Ø.) ERR=2.
IF (ERR.NE.Ø.) GOTO 7Ø
BUNO=UOB*RM*BUN*FUNC (RM,Ø.,Ø.,Ø.,Ø.,Ø.,Ø.,.3,1.,1Ø.,1.ØØ,EERR)
DYDT=BUNI-BUNO
QBUN=QBUN+DYDT*DT
BUN=QBUN/19Ø.
DYDT=TPRB*TPRDK-TPRD*TPRDK
TPRD=TPRD+DYDT*DT
DYDT=BAROK*(BARO-1.Ø)
ADP=ADP+DYDT*DT

C      BEGIN LOOP 1
C
C      N1=Ø
C      N1=N1+1
C      IF (N1.GT.1ØØ) ERR=1Ø.
C      IF (ERR.NE.Ø.) GOTO 7Ø
C      TPRM=AO*VASCON*TPRD/((1.Ø+DILAT)*(MD))
C      TPR=1.Ø/(5Ø.*AVF+1.Ø/TPRM)
C      RVR=.ØØØ9/(1.Ø+.8*AVF)+.Ø25*TPR
C      MCFP=.ØØ47*(BV-BVØ/(VENCON*(.2*AO+.8)))

```

C BEGIN LOOP 2

```

C
      N2=0
20    N2=N2+1
      IF (N2.GT.200) ERR=10.
      IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
      RAP=MCFP-DELP
      IF (RAP.LT.-4.) ERR=-3.
      IF (RAP.GT.12.) ERR=3.
      IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
      COB=FUNC(RAP,-4.,0.,-4.,0.,0.,5000.,6.,10000.,12.,12000.,EERR)
      PO2=FUNC(RAP,0.,100.,0.,100.,0.,100.,5.,100.,20.,0.,EERR)
      IF (PO2.GE.40..AND.PO2.LT.80..AND.REQ1.NE.-1.) REQ1=1.
      IF (PO2.GE.35..AND.PO2.LT.40..AND.REQ2.NE.-2.) REQ2=2.
      IF (PO2.GE.30..AND.PO2.LT.35..AND.REQ3.NE.-3.) REQ3=3.
      IF (PO2.LT.30..AND.REQ4.NE.-4.) REQ4=4.

```

C  
C BEGIN LOOP 3

```

C
      N3=0
30    N3=N3+1
      IF (N3.GT.100) ERR=10.
      IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
      IF (PO2.LT.0.) ERR=-4.
      IF (PO2.GT.200.) ERR=4.
      IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
      PO2M=FUNC(PO2,0.,0.,50.,.5,65.,.85,90.,1.0,200.,1.0,EERR)
      HF=HS*PO2M
      CO=HF*COB
      AP=CO*TPR
      IF (AP.LT.85..AND.REQ5.NE.-5.) REQ5=5.
      IF (AP.LT.0.) ERR=-5.
      IF (AP.GT.250.) ERR=5.
      IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
      APM=FUNC(AP,0.,1.3,0.,1.3,0.,1.3,200.,.7,250.,0.,EERR)
      HSC=APM*HSB*AO*(1.0+.5*DIGI)
      IF (ABS((HSC-HS)/HS).LE.L3E) GOTO 40
      HS=(1.0-L3C)*HS+L3C*HSC
      GOTO 30

```

C  
C CONTINUE WITH LOOP 2

```

C
40    DELPC=CO*RVR
      IF (ABS(DELP-DELP).LE.L2E) GOTO 50
      DELP=(1.0-L2C)*DELP+L2C*DELP
      GOTO 20

```

C  
C CONTINUE WITH LOOP 1

```

C
50    CONTINUE
      IF (AP.LT.50.) ERR=-6.
      IF (AP.GT.150.) ERR=6.
      IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
      BAROB=FUNC(AP,50.,3.,50.,3.,50.,3.,100.,1.,150.,0.,EERR)
      BARO=BAROB-ADP
      IF (PO2.LT.0.) ERR=-7.

```

```

IF (PO2.GT.200.) ERR=7.
IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
CHEMO=FUNC (PO2,0.,.75,30.,.75,60.,.75,90.,0.,200.,0.,EERR)
SYMP5=(BARO+CHEMO)*(1.0-BLOCK)*(1.0+PHEO)
AOC=.5*SYMP5+.5+NOREPI
IF (ABS((AOC-AO)/AO).LE.L1E) GOTO 60
AO=(1.0-L1C)*AO+L1C*AOC
GOTO 10

```

C

C END OF LOOP

C

```

60 CONTINUE
RAR=1.67*(.5+.5*AO)*RAR/(1.0+2.*DILAT)
GP=AP/RAR
IF (GP.LT.30.) ERR=-8.
IF (GP.GT.90.) ERR=8.
IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
UOB=FUNC (GP,30.,0.,45.,.2,60.,1.,80.,4.,90.,5.,EERR)
UO=UOB*RM*(1.0+2.*DI)
EL=ECFV/1000.
ED=0.
IF (EL.GT.21..AND.EL.LE.24.) ED=1.
IF (EL.GT.24..AND.EL.LE.27.) ED=2.
IF (EL.GT.27..AND.EL.LE.30.) ED=3.
IF (EL.GT.30.) ED=4.
IF (ED.GE.1..AND.REQ6.NE.-6.) REQ6=6.
COM=CO*(TPR/TPRM)
DELCO=COM-5000.*MD
IF (DELCO.LT.-5000.) ERR=-9.
IF (DELCO.GT.5000.) ERR=9.
IF (ERR.NE.0.) GOTO 70
TPRB=FUNC (DELCO,-5000.,0.,-5000.,0.,-5000.,.01,
+ 5000.,.03,5000.,.04,EERR)
HR=70.*AO

```

C

C TESTING FOR ERRORS AND MESSAGES

C

```

70 CONTINUE
IF (ERR.EQ.0.0) GOTO 80
IF (ERR.LT.0.0) NUMBER=420+2*(INT (ABS (ERR)))
IF (ERR.GT.0.0) NUMBER=450+2*(INT (ERR))
CALL LEES (NUMBER)
CALL LEES (419)
GOTO 100
80 IF (REQ7.EQ.2.) GOTO 90
IF (REQ1.NE.0..OR.REQ2.NE.0..OR.REQ3.NE.0..OR.REQ4.NE.0..OR.
+ REQ5.NE.0..OR.REQ6.NE.0.) REQ7=1.
IF (REQ7.EQ.0.) GOTO 100
CALL CURS10 (8,0)
CALL ERAS10 (0)
CALL CURS10 (8,0)
REQ7=2.
90 ITIM=INT (T/60.)
IF (REQ1.EQ.1.) WRITE (LU,1000) ITIM

```

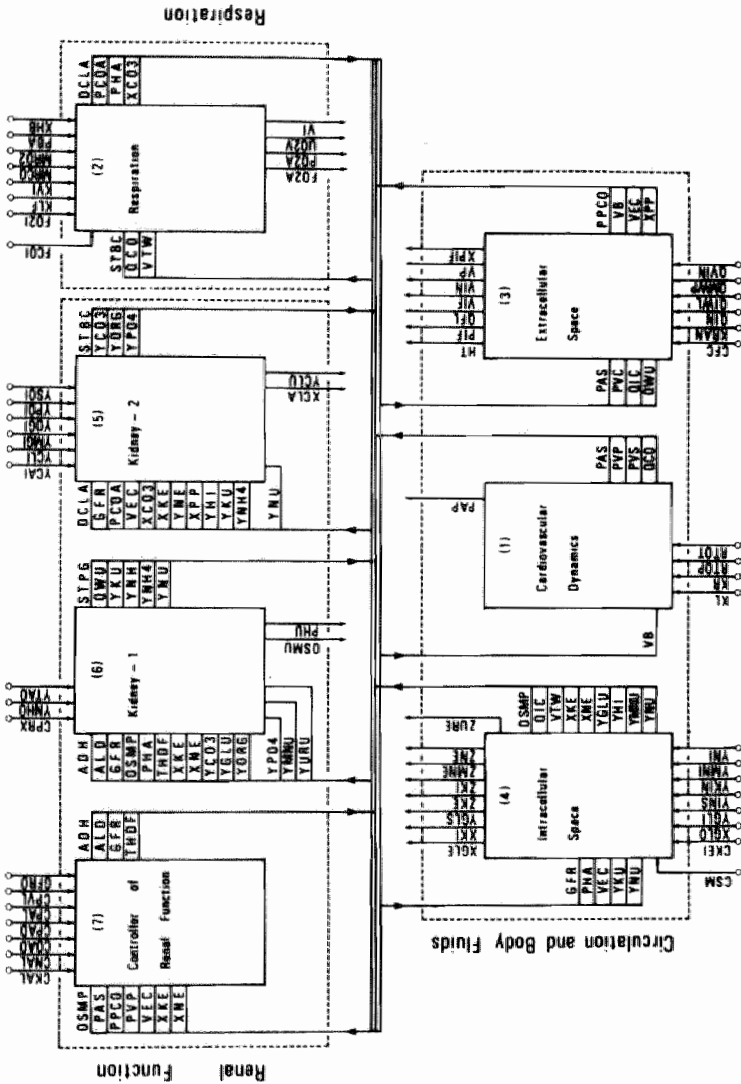
```

IF (REQ1.EQ.1.) CALL LEES(130)
IF (REQ1.EQ.1.) REQ1=-1.
IF (REQ2.EQ.2.) WRITE (LU,1000) ITIM
IF (REQ2.EQ.2.) CALL LEES(132)
IF (REQ2.EQ.2.) REQ2=-2.
IF (REQ3.EQ.3.) WRITE (LU,1000) ITIM
IF (REQ3.EQ.3.) CALL LEES(135)
IF (REQ3.EQ.3.) REQ3=-3.
IF (REQ4.EQ.4.) WRITE (LU,1000) ITIM
IF (REQ4.EQ.4.) CALL LEES(137)
IF (REQ4.EQ.4.) REQ4=-4.
IF (REQ5.EQ.5.) WRITE (LU,1000) ITIM
IF (REQ5.EQ.5.) CALL LEES(139)
IF (REQ5.EQ.5.) REQ5=-5.
IF (REQ6.EQ.6.) WRITE (LU,1000) ITIM
IF (REQ6.EQ.6.) CALL LEES(141)
IF (REQ6.EQ.6.) REQ6=-6.
100  CONTINUE
      RETURN
1000  FORMAT (1X,I6,' uur: ', $)
      END

```

# Appendix 5.1

Model van Ikeda (Ikeda et al.,1980)



Block diagram of the model. Variables on the right side of each block indicate the outputs to the other blocks, and on the left, inputs from the other blocks. On the top and bottom of each block are fixed inputs or constant parameters (O) and the outputs which do not affect the other blocks (I).

## Appendix 5.2

Enkele interventies die met het computersimulatieprogramma FLUIDS gedaan kunnen worden.

Interventie	naam	normaal waarde
1. Waterinname, gemiddeld per tijdseenheid, per os, Bijv.: dorsten $QIN = 0 \text{ l/min}^{1)}$	QIN	0.0015 l/min
2. Intraveneuze watertoevoer (gemiddeld per tijdseenheid)	QVIN	0 l/min
3. Intraveneus fysiologisch zout infuus Bijv.: $QVIN = 0.2 \text{ l/min}$ $YCLI = 31 \text{ mEq/min}$ $YNIN = 31 \text{ mEq/min}$	QVIN YCLI YNIN	0 l/min 0.1328 mEq/min 0.12 mEq/min
4. Volume fractie $CO_2$ inademiingslucht verhogen	FCOI	0 (=0%)
5. Volume fractie $O_2$ inademiingslucht verlagen	FO2I	0.2 (=20%)
6. Glucose inname verhogen	YGLI	0 g/min
7. Zweeten en zoutverlies Bijv.: $QIWL = 0.008 \text{ l/min}$ $YNIN = -1.2 \text{ mEq/min}$ $YCLI = -1.2 \text{ mEq/min}$	QIWL YNIN YCLI	0.0007 l/min 0.12 mEq/min 0.1328 mEq/min
8. Zeewater drinken Bijv.: $QIN = 0.05 \text{ l/min}$ $YNIN = 22.5 \text{ mEq/min}$ $YCLI = 22.5 \text{ mEq/min}$	QIN YNIN YCLI	0.001 l/min 0.12 mEq/min 0.1328 mEq/min

1) Het protocol bij de eerste letter van de naamgeving in dit model is:

- Q duidt op flow in liter per minuut
- Y duidt op hoeveelheid per minuut
- Z duidt op hoeveelheid
- X duidt op concentratie
- V duidt op volume
- P duidt op druk

### Appendix 5.3

Enkele belangrijke variabelen van het computersimulatieprogramma FLUIDS met de normaal waarden in steady state bij een gezonde vrijwilliger van 55 kilogram.

#### Variabelen:

VIC	Intracellulair volume <sup>1)</sup>	20	liter
VEC	Extracellulair volume	11	liter
VIF	Interstitieel volume	8.8	liter
VB	Bloedvolume	4	liter
VP	Plasmavolume	2.2	liter
XNE	Concentratie natrium in VEC	140	mEq/liter
XCLE	Concentratie chloor in VEC	104	mEq/liter
XKE	Concentratie kalium in VEC	4.5	mEq/liter
PHA	pH van het arteriële bloed	7.4	
PHU	pH van de urine	6.0	
OSMP	Osmolaliteit in het bloedplasma	287	mOsm/liter
OSMU	Osmolaliteit in de urine	461	mOsm/liter
PO2A	O <sub>2</sub> druk in de alveoli	105	mmHg
PCOA	CO <sub>2</sub> in de alveoli	40	mmHg
PAS	Gemiddelde arteriële bloeddruk	100	mmHg
QWU	Urine output	0.0015	ml/min
HT	Haematocriet	45	%
ADH	Effect van het antidiuretisch hormoon	1	(t.o.v.norm)
ALD	Effect van aldosteron	1	(t.o.v.norm)

1) zie opmerking bij appendix 5.2

## Appendix 5.4

Casus dorsten, zweten en zoutverlies

## FLUIDS

Namen: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

CASUS 5 en 6 (Dorsten)

In dit blok 2.5, de volwassene, willen wij U in de gelegenheid stellen om zelf eens in de water- en zouthuishouding van een volwassen proefpersoon in te grijpen.

U kunt dat doen aan de hand van enkele problemen die voorkomen in de casus "wadlopen" uit het blokboek.

Uit deze casus zullen we drie problemen lichten en deze trachten te simuleren:

- dorsten gedurende 8 uur
- zweten gedurende 8 uur
- drinken van een halve liter zeewater ergens onderwen
- en een combinatie van deze drie

Indien U nog tijd over houdt kunt U eventueel bij deze proefpersonen de gevolgen van een infuus met fysiologisch zout bestuderen.

Als aandachtspunten en tevens als leerdoelen, noemen we in het bijzonder:

- de mechanismen ter compensatie van dehydratie
- de rol van aldosteron en het ADH onder deze omstandigheden
- de bloedgassen in deze situaties
- de bloeddruk in deze situaties
- het plasmavolume
- het extracellulaire volume

De temperatuurregulatie, het spiern metabolisme bij inspanning, het rusten in zon en wind, het roken van zware sigaretten, het effect van het eten van een lunchpakket en het verlies van vocht bij zwemmen, laten we hier buiten beschouwing.

Taak 1. Dorsten

Kies casus 6. Bij deze casus wordt dorsten gesimuleerd. Gedurende al de uren van de simulatie krijgt deze proefpersoon niets te drinken. Bij alle volgende taken blijft deze persoon dorsten!



Vervolg 5.4

Beantwoordt de volgende 3 vragen voordat U de simulatie uitvoert.

Wat gebeurt er met de bloeddruk (PAS)? .....

Wat gebeurt er met de osmolaliteit van de urine (OSMU)? .....

Wat gebeurt er met het antidiuretisch hormoon (ADH)? .....

Wat gebeurt er met het aldosteron (ALD)? .....

Inspecteert U eens na 8 uur de precieze waarden van deze variabelen:

- de gemiddelde arteriële bloeddruk was 100 en is nu: ..... mmHg
- de osmolaliteit van de urine was 461 en is nu: ..... mOsm/l
- het antidiuretisch hormoon was 1 (=100%) en is nu .....
- het aldosteron was 1 (100%) en is nu .....

#### Taak 2. Dorsten en zweten.

In de normale situatie heeft deze proefpersoon een vochtverlies door zweten van 0.0007 l/min. Bij inspanning in de hete zon wordt deze factor veel hoger. Dit kunt U simuleren door de factor QIWL te veranderen tot 0.008 l/min (dat is equivalent met 0.5 l/uur). Simuleer zoutverlies door YNIN = - 1.16600 en YCLI = - 0.86.

Kies wederom casus 6 zodat Uw proefpersoon niet alleen niets drinkt maar bovendien veel vocht verliest door zweten. Beantwoordt de volgende 3 vragen voordat U de simulatie uitvoert.

Wat gebeurt er met de bloeddruk (PAS)? .....

Wat gebeurt er met de osmolaliteit van de urine (OSMU)? .....

Wat gebeurt er met het antidiuretisch hormoon (ADH)? .....

Wat gebeurt er met het aldosteron (ALD)? .....

Inspecteert U na 8 uur eens de precieze waarden van deze variabelen:

- de gemiddelde arteriële bloeddruk was 100 en is nu: ..... mmHg
- de osmolaliteit van de urine was 461 en is nu: ..... mOsm/l
- het antidiuretisch hormoon was 1 (=100%) en is nu: .....
- het aldosteron was 1 (100%) en is nu .....

#### Taak 3. Dorsten, zweten en onderweg zeewater drinken.

Doet U beide simulaties nu nog eens opnieuw (dus taak 2). Stop vervolgens ergens onderweg de simulatie en simuleer op die plaats het drinken van een halve liter zeewater.

Ons voorstel is dit drinken na te bootsen door de parameter QIN gedurende 10 minuten op 0.05 l/min te zetten en daarna weer 0 te maken. Dit komt neer op het drinken van 0.5 l. water. Daarbij dient tegelijkertijd de

Vervolg 5.4

natrium en chloor inname YNIN en YCLI 22.5 mEq/min te zijn over 10 minuten. Dat komt neer op 225 mEq Natrium en 225 mEq chloor. Beantwoordt de 3 volgende vragen voordat U het drinken van zeewater simuleert.

Wat gebeurt er met de bloeddruk? (PAS)\_\_\_\_\_

Wat gebeurt er met de osmolaliteit van de urine? (OSMU)\_\_\_\_\_

Wat gebeurt er met het antidiuretisch hormoon? (ADH)\_\_\_\_\_

Wat gebeurt er met het aldosteron (ALD)?\_\_\_\_\_

Stel de looptijd op 10 minuten in. Breng de veranderingen aan het model aan. Maak na 10 minuten de QIN = 0.0, YCLI = -0.86 en YNIN = -1.2, dus weer gelijk aan de uitgangswaarden.

Simuleer vervolgens tot het programma stopt na 8 uur.

Inspecteert U nu eens de precieze waarden van enkele variabelen:

- de gemiddelde arteriële bloeddruk was 100 en is nu \_\_\_\_\_ mmHg
- de osmolaliteit van de urine was 461 en is nu \_\_\_\_\_ mOsm/l
- het antidiuretisch hormoon was 1 (=100%) en is nu \_\_\_\_\_
- het aldosteron was 1 (100%) en is nu \_\_\_\_\_
- de kaliumconcentratie in het ECV was 4.5 en is nu \_\_\_\_\_ mEq/l
- de natriumconcentratie in het ECV was 140 en is nu \_\_\_\_\_ mEq/l
- de chloorconcentratie in het ECV was 104 en is nu \_\_\_\_\_ mEq/l
- de  $O_2$  druk in het plasma was 105 en is nu \_\_\_\_\_ mmHg
- de  $CO_2$  druk in het plasma was 40 en is nu \_\_\_\_\_ mmHg

Als U voldoende tijd heeft kunt U taak 1 t/m 3 ook eens doen uitgaande van casus 5. Daarbij is het enige verschil t.o.v. casus 6 dat er 8 andere variabelen worden gemeten en geregistreerd waaronder: VP, PCOA, PO2A, HT, PHU, XNE en XCLA.

Succes.

R. Böhm, R. Min, M. v. Baak

Appendix 5.5Casus fysiologisch zoutinfuus

## FLUIDS

Namen .....

Datum .....

Casus 1

U kunt bij deze casus een aantal experimenten doen, als keuze kunt U

1. water inname per os QIN 0.2 l/min simuleren over 5 minuten
2. intraveneus water (zonder NaCl) QVIN 0.2 l/min over 5 min. toedienen
3. een fysiologische zoutoplossing intraveneus over 5 min. simuleren
  - (QVIN = 0.2 l/min (nom:0)
  - YCLI = 31 mEq/min (nom:0.1328)
  - YNIN = 31 mEq/min (nom:0.12)

NB: Als U vanaf het begin (T = 0) begint dan stopt het programma automatisch na 5 minuten, anders niet.

Veel succes.

## Appendix 5.6

## Source van het model

```

SUBROUTINE MODEL
C
C MODEL: N. IKEDA, SCHOOL OF MEDICINE,
C KITASATO UNIVERSITY, JAPAN.
C BEWERKT: F.B.M. MIN, H. VAN KAN, H.A.J. STRUYKER BOUDIER.
C
REAL KR, KL, MRCO, MRO2, KVI, KLF
C
COMMON /MODEL/T, PAS, PVS, PAP, PVP
1 , RTOT, RTOP, KR, KL, PVPØ, PVSØ, QCO
2 , PCOA, PHA, XCO3, DCLA, VI, UCOV, UO2V, FCOA
2 , FO2A, PO2A, MRCO, MRO2, FCOI, FO2I
2 , PBA, XHB, KVI, KLF, UHBO, TRSP
3 , VB, VEC, PPCO, XPP, HT, VP, VIF, PIF, QLF
3 , QCFR, ZPP, ZPIF, ZPG, ZPLG, VIN, XPIF, CFC
3 , CRAV, VRBC, QIN, QVIN, QMWP, QIWL, PC
4 , D57, XNE, XKE, YHI, YGLU, YMNU, YURU, VIW, OSMF
4 , QIC, XGLE, YGLS, XKI, VIC, ZNE, ZKE, ZKI
4 , ZHI, ZGLE, ZMNE, ZURE, YNIN, YKIN, YGLI
4 , YMNI, YURI, YINS, XGLØ, CSM, CKEI, CGL1
4 , CGL2, CGL3, PHI, YINT
5 , YCO3, YPO4, YORG, STBC, YCLU, XCLA, ZCAE
5 , ZMGE, ZSOE, ZPOE, ZOG, ZCLE, YCAI, YMG1
5 , YSOI, YPOI, YOGI, YCLI, CION
6 , D111, QWU, YNU, YKU, YNH, YNH4, STPG, OSMU, PHA1
6 , PHU1, PHU, YNHØ, YTAØ, CPRX, YTA, PHU2
7 , CHEI, CBF1, D129, ADH, ALD, THDF, GFR, ADHØ, ALDØ, GFRØ, CPAD
7 , COAD, ACTH, CKAL, CPVL, CNAL, CPAL, ALD1
8 , DWWE, DWI, DZN, DZK, DZCL, D15Ø, D151, D152, TLOOP, DW
& , TØ, TMAX, TMI, TMA, DTG, DTAS, DT
& , ZFLAG2, ZFLAG3, ZFLAG4, REQ, ERR, BUF (1ØØ)
& , D267, TUUR, TDAG, D27Ø, REQ1, REQ2, REQ3, REQ4
& , REQ5, REQ6, REQ7, REQ8, REQ9, REQ1Ø
& , REQ11, REQ12, REQ13, REQ14, D285, D286, D287, D288, D289, D29Ø
DATA CPO4/1.5849E-7/, CORG/5.Ø1189E-5/
$ , YCA, YMG, YSO4/.ØØ7, .ØØ8, .Ø2/
C
C -----
C
5 CONTINUE
ERR=Ø.
T = T + DT ! IN MIN!
C
C -----
C HEART DYNAMICS
C -----
1Ø CONTINUE
QCOØ=VB
QCO =QCOØ+1.
PAS =QCOØ*RTOT+2Ø.
PVS =QCOØ/KR -1Ø.33

```

```

PAP = QCOØ*RTOP+ 8.
PVP = QCOØ/KL -16.
IF (PVS.LT.Ø.) PVS=Ø.
IF (PVP.LT.Ø.) PVP=Ø.

```

C

C REQUESTS

```

IF (PAS.LT.85..AND.REQ14.NE.-14.) REQ14=14.
IF (PAS.LT.Ø.) ERR=-5.
IF (PAS.GT.25Ø.)ERR=5.
IF (ERR.NE.Ø.) GOTO 9ØØØ

```

C

C

C

---

 BODY FLUIDS
 

---

3Ø

```

CONTINUE
DV = QIN-VIN/1Ø.
VIN = VIN+DV*DT
DV = VIN/1Ø.+QVIN+QMWP-QIWL-QWU
$ -QCFR+QLF
VP = VP+DV*DT
IF (VP.LT..1) VP =.1
VB = VP+VRBC
VEC = VP+VIF

```

C REQUESTS

```

IF (VEC.LE.Ø.) ERR=-4.
IF (VEC.GT.3Ø.)ERR=4.
IF (ERR.NE.Ø.) GOTO 9ØØØ

```

HT = VRBC/VB

DV = QCFR-QLF-QIC

VIF = VIF+DV\*DT

C

----- F31, F32

X = VIF/8.8

IF (X.LT..9) PIF = -15.

IF ((X.GE..9).AND.(X.LT.1.)) PIF = 87.\*X-93.3

IF ((X.GE.1.).AND.(X.LT.2.))

\$ PIF = -6.3\*EXP(1Ø.\*ALOG (ABS (2.-X)))

IF ((2.-X).EQ.Ø.) ERR=6.

IF (ERR.NE.Ø.) GOTO 9ØØØ

IF (X.GE.2.) PIF = X-2.

QLF = .ØØ2\* 24./(1.+EXP (-.4977\*PIF))

C

----- F33, F34, F35

PC = (PAS+PVS\*CRAV)/(1.+CRAV)

PPCO = XPP\*.4

PICO = XPIF\*.25

QCFR = (PC-PIF -PPCO+PICO)\*CFC

YPLC = (XPP-XPIF)\*2.768E-6\*PC\*\*2

YPLF = XPIF\*QLF

YPLV = XPP\*.ØØØ47-.Ø329

YPLG = (XPP-ZPLG)\*.ØØØ23

DZ = YPLF-YPLV-YPLG-YPLC

ZPP = ZPP+DZ\*DT

XPP = ZPP/VP

YPG = (XPIF-ZPG)\*.ØØ57

DZ = YPLC-YPLF-YPG

ZPIF = ZPIF+DZ\*DT

```

XPIF = ZPIF/VIF
DZ = (XPIF-ZPG)/150.
ZPG = ZPG+DZ*DT
DZ = (XPP-ZPLG)/24.
ZPLG = ZPLG+DZ*DT

```

C REQUEST

```

IF (HT.LE.35..AND.REQ9.NE.-9.) REQ9=9.
IF (HT.LE.30..AND.REQ10.NE.-10.) REQ10=10.

```

C

C

---

ELECTROLYTES

---

C

40

```

CONTINUE
DZ = YNIN -YNU +YHI +CION/1440.
ZNE = ZNE+DZ*DT
XNE = ZNE/VEC
QIC = (XKI+10.5 -XNE-XKE-XGLE ) *CSM
VIC = VIC+QIC*DT
F41A = XKE/(56.744-7.06*PHA)
IF (F41A.LE.0.) ERR=1.
IF (ERR.NE.0.) GOTO 9000
F41 = 1. + .5*ALOG10(F41A)
DZI = (F41*2800.-ZKI) *CKEI+CGL3*YGLS
ZKI = ZKI+DZI*DT
DZ = YKIN -YKU-DZI
ZKE = ZKE+DZ*DT
XKE = ZKE/VEC

```

C CHECK FOR REQUEST

```

IF (XKE.GE.9.5.AND.REQ5.NE.-5.) REQ5=5.
IF (XKE.GT.7..AND.REQ6.NE.-6.) REQ6=6.
IF (XKE.LE.2.5.AND.REQ7.NE.-7.) REQ7=7.
IF (XKE.LT.2..AND.REQ8.NE.-8.) REQ8=8.
XKI = ZKI/VIC

```

C

```

YHI = CHEI*(PHI-PHA+.4)
ZHI = ZHI+YHI*DT
PHIA = ZHI*CBFI
IF (PHIA.LE.0.) ERR=2.
IF (ERR.NE.0.) GOTO 9000
PHI = -ALOG10(PHIA)

```

C

```

DY = XGLE-XGL0/18.-YINT
YINT = YINT+DY*DT
YGLS = CGL1*YINT+CGL2*YINS
DZ = YGLI/.18 -YGLU-YGLS
ZGLE = ZGLE+DZ*DT
XGLE = ZGLE/VEC
YGLU = FNIML (XGLE*GFR, .65)
DZ = YMNI-YMNU
ZMNE = ZMNE+DZ*DT
XMNE = ZMNE/VEC
YMNU = XMNE*GFR
DZ = YURI-YURU
ZURE = ZURE+DZ*DT

```

```

XURE = ZURE/VTW
YURU = XURE*GFR*.6
VTW = VIC+VEC
OSMP = 1.86*(XNE+XKE)+XGLE+XURE+XMNE+9.73

```

C  
C

C ION EXCRETION  
C

```

50 CONTINUE
F50 = -PCOA/120.+1.33333
X = XCO3*GFR*F50
IF (X.LT.2.) YCO3=0.
IF ((X-2.).EQ.0.) ERR=7
IF (ERR.NE.0.) GOTO 9000
IF ((X.GE.2.).AND.(X.LT.4.)) YCO3=.1638*EXP(2.61*ALOG(X-2.))
IF (X.GE.4.) YCO3=X-3.
DZ = YCAI -YCA
ZCAE = ZCAE+DZ*DT
DZ = YMGI -YMG
ZMGE = ZMGE+DZ*DT
DZ = YSOI -YSO4
ZSOE = ZSOE+DZ*DT
DZ = YPOI -YPO4
ZPOE = ZPOE+DZ*DT
DZ = YOGI -YORG
ZOGI = ZOGI+DZ*DT
DZ = YCLI -YCLU +CION/1440.
ZCLE = ZCLE+DZ*DT
XCAE = ZCAE/VEC
XMGE = ZMGE/VEC
XSO4 = ZSOE/VEC
XPO4 = ZPOE/VEC
XOGE = ZOGI/VEC
XCLE = ZCLE/VEC
YCA = FNIML (XCAE*GFR, .493)
YMG = FNIML (XMGE*GFR, .292)
YSO4 = FNIML (XSO4*GFR, .08)

```

C

```

X = XPO4*GFR
IF (X.LT..2) YPO4 = X/8.
IF (X.GE..2) YPO4 = X-.175
X = XOGE*GFR
IF (X.LT..6) YORG = X/60.
IF (X.GE..6) YORG = X/3.-.19

```

C

```

XCLA = XCLE-DCLA
YCLU = -STPG+YNU+YKU+YNH4
$ -YCO3+ YCA+YMG-YSO4
IF (YCLU.LT.0.) YCLU=0.
STBC = -XCLE-XOGE-XPO4-XSO4+XMGE+XCAE
$ +XNE+XKE-.2214*XPP

```

C

---

C KIDNEY AND URINE BUFFER

---

60

CONTINUE

GFR1 = GFR\*CPRX\*THDF

YKD = XKE\*GFR1\*.5\*.9+.0178\*ALD\*XKE

YNH = XNE\*GFR1\*.5

YND = YNH\*.9-.09\*ALD

QWD = (1.86\*(YND+YKD)+YGLU+YURU+YMNU+.32)/OSMP

QWU = QWD\*(1.-.9\*ADH)

OSMU = (1.86\*(YNU+YKU)+YGLU+YURU+YMNU)/QWU

C

----- F61, F62, F63

F61 = -.5\*PHU1+4.

F62 = -2.5\*PHA1+19.5

IF (PHU2.LT.4.) F63=0.

IF ((PHU2.GE.4.).AND.(PHU2.LT.5.)) F63=PHU2-4.

IF (PHU2.GE.5) F63=1.

YNH4 = YNH\*F61

YTA1 = YTA\*F62\*F63

YNDD = -YCO3+YNH4+YTA1

IF (YNDD.LT.0.) YNDD=0.

YNU = YND\*.116-YNDD

IF (YNU.LT.0.) YNU=0.

YKU = YKD\*.39

C

DP = (PHA-PHA1)/200.

PHA1 = PHA1+DP\*DT

DP = (PHU-PHU1)/300.

PHU1 = PHU1+DP\*DT

DP = (PHU-PHU2)/20.

PHU2 = PHU2+DP\*DT

YTA = YTA1+.001\*ALD+.009

STPO = YPO4\*(1.+1./(1.+EXP((6.8-PHA)\*ALOG(10.))))

STPG = -YTA+STPO+YORG

IF (STPG.LT.0.) STPG=0.

C

C

----- F65: PHU CALCULATION

C

A = STPG-YPO4

B = A\*(CPO4+CORG)-(CPO4\*YPO4+CORG\*YORG)

C = CPO4\*CORG\*(A-YPO4-YORG)

D = B\*B-4.\*A\*C

IF (D.LE.0.) D=0.00001

HU = .5\*(-B+SQRT(D))/A

IF (HU.GT.1.E-4) HU=1.E-4

IF (HU.LT.1.E-8) HU=1.E-8

PHU = -ALOG10(HU)

C

C

C

---

KIDNEY CONTROL

---

C



```

70      CONTINUE
      DA = (-CPAD*(PVP-4.) + COAD*(OSMP-287.)
$ -ADH0 )/30.
      ADH0 = ADH0+DA*DT
      ADH = 1.1/(1. +EXP (-.5*(ADH0+4.605)))

C      DL = (ACTH-1. ) +CKAL*(XKE-4.5) -CPVL*(PVP-4.)
$ -CNAL*(YNH-1.4) -CPAL*(PAS-100.)

C
C 100 MIN DELAY:          IN:DL      OUT:ALD1 (DELAYED)
C
      D151=DL
      CALL DELAY (DL,ALD1,100.,DT,BUF)

C
C
      DA = (ALD1-ALD0)/30.
      ALD0 = ALD0+DA*DT
      ALD = 10./ (1. +EXP (-.4394*(ALD0-5.)))

C
      X = PPCO/28.
      THDF = -5.*(X-1.)+1.
      IF (X.GT.1.) THDF=1.

C
      X = PAS
      IF (X.LT.40.) GFR1=0.
      IF ((X.GE.40.).AND.(X.LT.80.)) GFR1=.02*X-.8
      IF ((X.GE.80.).AND.(X.LT.100.)) GFR1=-.0005*(X-100.)**2+1.
      IF (X.GE.100.) GFR1=1.
      GFR = GFR0*GFR1 *VEC/11.0

C
C ----- (*) -----
C
      DWWE = VEC-11.
      DWI = VIC-20.
      DZN = ZNE-1540.
      DZK = ZKE+ZKI-2849.5
      DZCL = ZCLE-1144.
      DVW = DWWE+DWI

C
C -----
C      RESPIRATION AND PH (COMPLETE)
C -----
90      CONTINUE

C
C CO:
      UCOA = PCQA*6.732E-4 + XCO3*.02226
      DU = ((UCOA-UCOV)*QCO+MRCO)/VIW
      UCOV = UCOV+DU*DT
      PBL = PBA-47.
      CRUF = QCO*863./PBL
      DF = ((UCOV-UCOA)*CRUF+(FCOI-FCQA)*VI)/3.
      FCQA = FCQA+DF*DT
      PCQA = FCQA*PBL

```

C ----- F21

C  
 IF (PO2A.LT.33.) PO2A=33.  
 VR= .22\*10.\*\* (9.-PHA) +.262\*32.-18.238  
 \$ +.2125\*(1.+17./(PO2A-32.)) \*(PCQA-32.)  
 IF (VR.LE.0.) VR= .02  
 DV = ( 5.0\* VR \*KLF -VI )/TRSP  
 VI = VI+DV\*DT  
 IF (KVI.GT.0.) VI= KVI

C  
 C ----- F22

PHAA = XCO3/(.03\*PCQA)  
 IF (PHAA.LE.0.0) ERR=3.  
 IF (ERR.NE.0.) GOTO 9000  
 PHA = 6.1 + ALOG10 (PHAA)

C  
 C ----- F23

C  
 X = PHA  
 Y = -.454+X\*(.44921+X\*(-.10098+X\*.0066815) )  
 Z = PO2A\*Y  
 UHB = XHB/75.  
 UHBO = UHB\* (1.-EXP(-Z))\*\*2

C  
 C ----- F24

C  
 XCO0 = STBC -(.527\*XHB+3.7)\*(PHA-7.4)  
 \$ + (UHB-UHBO)\*.375/.02226  
 DX = (XCO0-XCO3)/TRSP  
 XCO3 = XCO3+DX\*DT

C  
 C  
 C OXY:

DCLA = XCO3-STBC  
 UO2A = UHBO+ 3.168E-5\*PO2A  
 DU = ((UO2A-UO2V)\*QCO-MRO2)/VTW  
 UO2V = UO2V+DU\*DT  
 DF = ((UO2V-UO2A)\*CRUF+(FO2I-FO2A)\*VI)/3.  
 FO2A = FO2A+DF\*DT  
 PO2A = FO2A\*PBL

C  
 C MESSAGES OR REQUESTS:

C TEST IF VARIABLES ARE OUT OF RANGES:  
 IF (PHA.GT.6.95.AND.PHA.LT.7.05.AND.REQ1.NE.-1.) REQ1=1.  
 IF (PHA.LT.6.95.AND.REQ2.NE.-2.) REQ2=2.  
 IF (PHA.LT.6.9.AND.REQ3.NE.-3.) REQ3=3.  
 IF (PHA.LT.6.8.AND.REQ4.NE.-4.) REQ4=4.

C  
 C  
 C TESTING FOR ERRORS AND REQUESTS

C  
 9000 CONTINUE  
 IF (ERR.EQ.0.0) GOTO 9000

```

IF (ERR.LT.0.0) NUMBER=420+2*(INT (ABS (ERR)))
IF (ERR.GT.0.0) NUMBER=450+2*(INT (ERR))
CALL LEES (NUMBER)
CALL LEES (419)
GOTO 1000
900 IF (REQTST.EQ.2.) GOTO 910
IF (REQ1.NE.0..OR.REQ2.NE.0..OR.REQ3.NE.0..OR.REQ4.NE.0..OR.
+ REQ5.NE.0..OR.REQ6.NE.0.) REQTST=1.
IF (REQTST.EQ.0.) GOTO 1000
CALL CURS10 (8,0)
CALL ERAS10 (0)
CALL CURS10 (8,0)
REQTST=2.
910 ITIM=INT (T/60.)
IF (REQ1.EQ.1.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ1.EQ.1.) CALL LEES (353)
IF (REQ1.EQ.1.) REQ1=-1.
IF (REQ2.EQ.2.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ2.EQ.2.) CALL LEES (356)
IF (REQ2.EQ.2.) REQ2=-2.
IF (REQ3.EQ.3.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ3.EQ.3.) CALL LEES (358)
IF (REQ3.EQ.3.) REQ3=-3.
IF (REQ4.EQ.4.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ4.EQ.4.) CALL LEES (360)
IF (REQ4.EQ.4.) REQ4=-4.
IF (REQ5.EQ.5.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ5.EQ.5.) CALL LEES (363)
IF (REQ5.EQ.5.) REQ5=-5.
IF (REQ6.EQ.6.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ6.EQ.6.) CALL LEES (366)
IF (REQ6.EQ.6.) REQ6=-6.
IF (REQ7.EQ.7.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ7.EQ.7.) CALL LEES (369)
IF (REQ7.EQ.7.) REQ7=-7.
IF (REQ8.EQ.8.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ8.EQ.8.) CALL LEES (371)
IF (REQ8.EQ.8.) REQ8=-8.
IF (REQ9.EQ.9.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ9.EQ.9.) CALL LEES (374)
IF (REQ9.EQ.9.) REQ9=-9.
IF (REQ10.EQ.10.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ10.EQ.10.) CALL LEES (377)
IF (REQ10.EQ.10.) REQ10=-10.
IF (REQ11.EQ.11.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ11.EQ.11.) CALL LEES (380)
IF (REQ11.EQ.11.) REQ11=-11.
IF (REQ12.EQ.12.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ12.EQ.12.) CALL LEES (383)
IF (REQ12.EQ.12.) REQ12=-12.
IF (REQ13.EQ.13.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ13.EQ.13.) CALL LEES (385)
IF (REQ13.EQ.13.) REQ13=-13.
IF (REQ14.EQ.14.) WRITE (7,911) ITIM
IF (REQ14.EQ.14.) CALL LEES (388)
IF (REQ14.EQ.14.) REQ14=-14.
911 FORMAT (1X,I6,' uur: ',S)
1000 CONTINUE
RETURN
END

```

## Appendix 6.1

### De opbouw van het model

De opzet van het model is bij de hiervolgende beschrijving toegespitst op het voorbeeld uit figuur 6.4. Als uitgegaan wordt van de halfwaardetijden (THALPH) voor de  $\alpha$ -fase en (THBETA) voor de  $\beta$ -fase, van B en van de concentratie even na toediening van de dosis (AENB) dan worden er op 2 verschillende manieren de concentratie in het centrale compartiment berekend (de dosis D is in de FORTRAN notatiewijze DOS). Dat gebeurt ten eerste analytisch en kan door de student op het beeldscherm worden weergegeven als referentiecurve. In FORTRAN ziet de functie voor de concentratie in het eerste compartiment (CC1) er als volgt uit:

```
ALPHA=0.693*THALPH
BETA=0.693*THBETA
A=AENB-B
CC1=A*EXP(-ALPHA*T)+B*EXP(-BETA*T)
```

Ten tweede worden de concentraties (C1 en C2) in de beide compartimenten van het open twee compartimentenmodel berekend met de gebruikelijke integratiemethode; in FORTRAN:

```
KE=(A+B)/((A/ALPHA)+(B/BETA))
K21= ALPHA*BETA/KE
K12= ALPHA+BETA-KE-K21
V1= DOS/(A+B)
V2= V1*K12/K21
DC1=-(K12+KE)*C1+K21*C2*V2/V1
C1=C1+DC1*DT
Q1=C1*V1
DC2=-K21*C2+K12*C1*V1/V2
C2=C2+DC2*DT
Q2=C2*V2
X1= C1*V1
X2= C2*V2
```

Tot slot worden de logaritmen van de concentraties CC1L, C1L en C2L berekend. In FORTRAN:

```
C1L=ALOG10(C1)
C2L=ALOG10(C2)
CC1L=ALOG10(CC1)
```

Beide berekeningswijzen, de analytische en de modelmatige oplossing, dienen overeen te komen. Met het computersimulatieprogramma FARMA en de hier beschreven versie van het model, kan ook nog gekeken worden naar de klaring (CLEARC), naar het verdelingsvolume (steady state methode en oppervlakte methode resp. VD en VDAREA), naar het

oppervlak onder de curve (AREA) en naar de hoeveelheid van de stof die het lichaam verlaten heeft (XE) (Greenblatt en Koch-Weser, 1975).

In FORTRAN ziet dat er in relatie tot het concentratieverloop bij het twee compartimentenmodel als volgt uit:

```
CLEARC=V1*KE
VD=V1*(1+K12/K21)           !(steady state methode)
AREA=A/ALPHA+B/BETA
VDAREA=DOS/(BETA*AREA)      !(oppervlak methode)
XE=DOS-X1-X2
```

Het computersimulatieprogramma FARMA heeft een systeem dat maximaal 6 verschillende modellen m.b.t. farmacokinetiek (c.q. 6 versies) kan bevatten.

Het kiezen van een model gaat middels het systeem van het kiezen van een andere casus (zie hoofdstuk 2).

Op dit moment bevat het programma een 2 compartimentenmodel met de snelheidsconstanten resp. met  $\alpha$ ,  $\beta$ , A en B als onafhankelijke constanten en een model waarbij een metaboliet gevormd wordt.

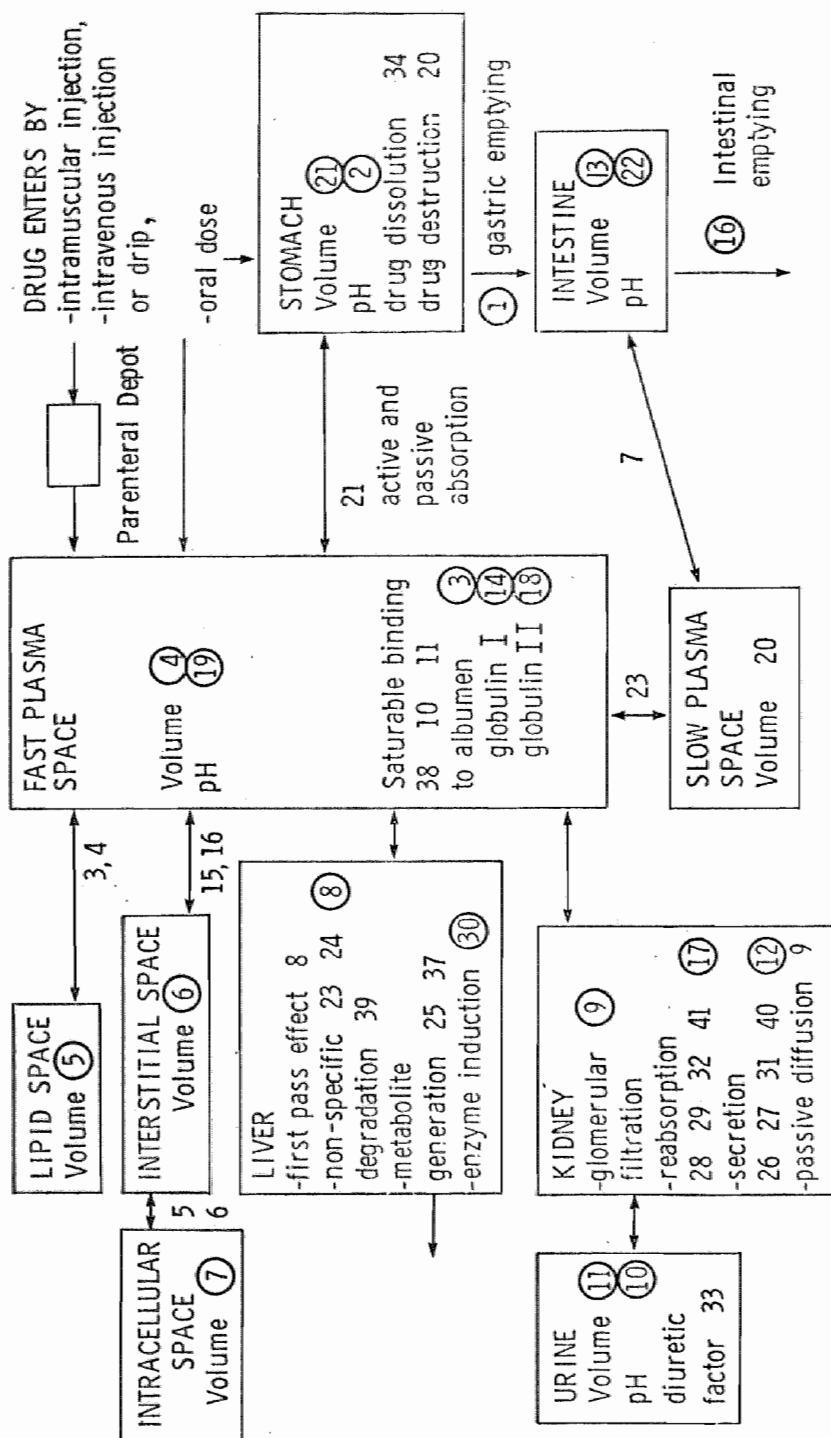
## Appendix 6.2

Source van het model

```

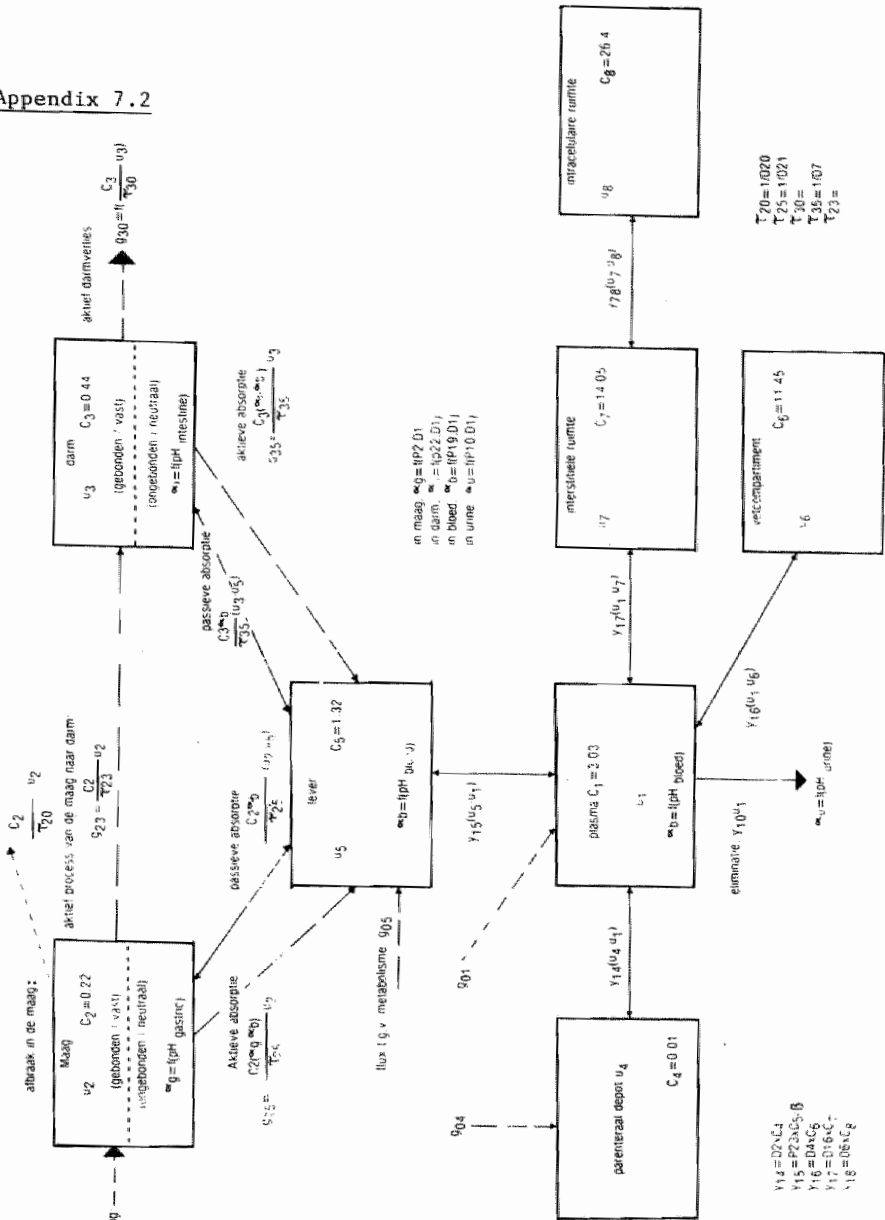
SUBROUTINE MODEL
C
  REAL KE,K12,K21
C
  COMMON /MODEL/T,DT,TMAX,TMI,TMA,TØ,DTG,DTAS,K12,K21,KE
+ ,CC1,THALPH,THBETA,DOS,B,C1,C1Ø,ALPHA,BETA,A,AENB
+ ,X1,X2,XE,V1,VD,V2,AREA,VDAREA,CLEARC,DC1,Q1,DC2,C2
C
  ALPHA=Ø.693/THALPH
  BETA=Ø.693/THBETA
  A=AENB-B
  CC1=A*EXP(-ALPHA*T)+B*EXP(-BETA*T)
C
  KE=(A+B)/(A/ALPHA+B/BETA)
  K21=ALPHA*BETA/KE
  K12=ALPHA+BETA-KE-K21
  V1=DOS/(A+B)
  V2=V1*K12/K21
  DC1=- (K12+KE)*C1+K21*C2*V2/V1
  C1=C1+DC1*DT
  X1=C1*V1
  DC2=-K21*C2+K12*C1*V1/V2
  C2=C2+DC2*DT
  X2=C2*V2
C
  CC1L=ALOG1Ø(CC1)
  C1L=ALOG1Ø(C1)
  C2L=ALOG1Ø(C2)
C
  AREA=A/ALPHA+B/BETA
  VD=V1*(1.+K12/K21)
  VDAREA=DOS/(BETA*AREA)
  CLEARC=V1*KE
  XE=DOS-X1-X2
  RETURN
  END

```



Compartmentenstructuur van het model van MACDOPE met de meeste interventie mogelijkheden: de patiëntparameters (omcirkeld) en de genesmiddelenparameters. De genesmiddelenparameters 1, 12, 13, 14, 17, 18, 22, 23, 35, 36, 42, 43 en 44 die molecuulgewicht en therapeutische aspecten geven worden niet in deze figuur weergegeven. Patiëntparameter 15 geeft het gewicht van de proefpersoon aan (Ingram et al., 1979).

## Appendix 7.2

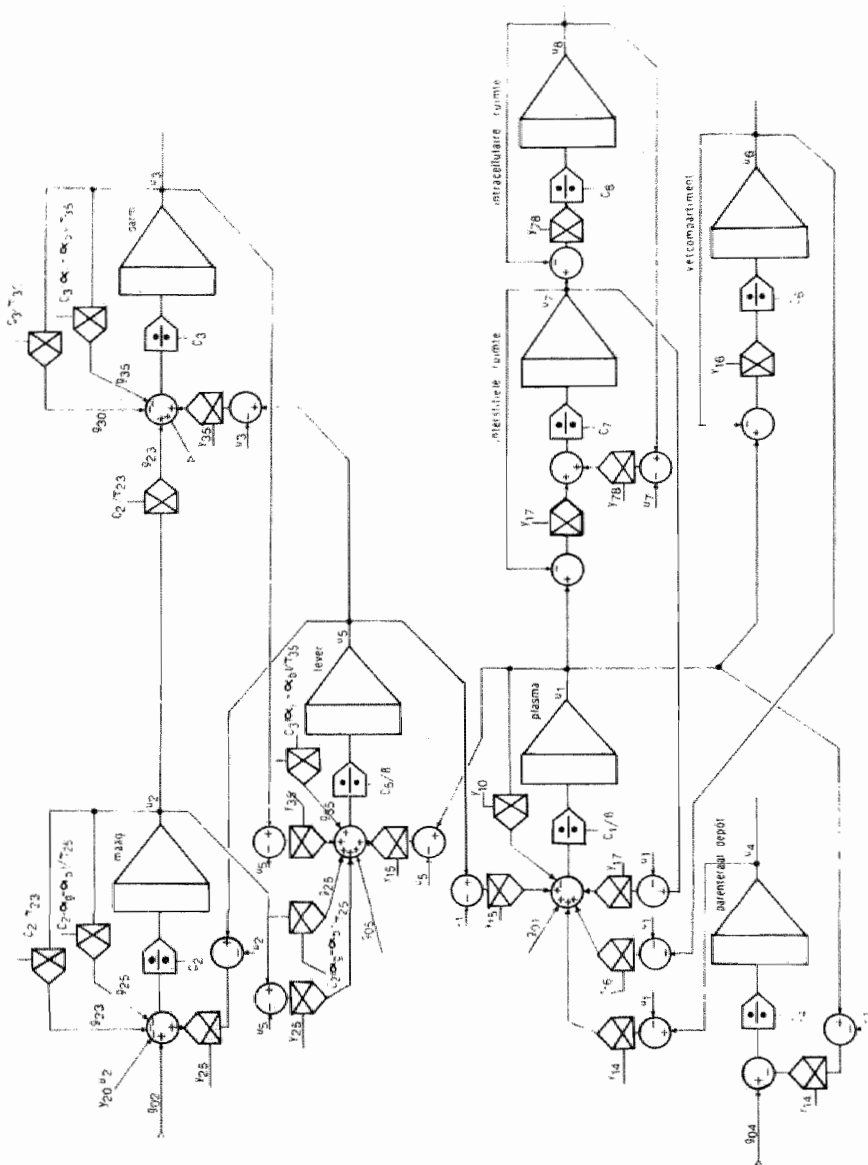


Blokschema van het model van MACDOPE met de 8 compartimenten bij een jonge, mannelijke vrijwilliger.

$C_1$  t/m  $C_8$  zijn volumina in liters;  $y_{ij}$  zijn flow's in ml/h;  $g_{ij}$  zijn fluxen in mg/h en  $u_1$  t/m  $u_8$  zijn concentraties behorende bij één geneesmiddel. (Voor uitleg van de parameters zie de tekst).

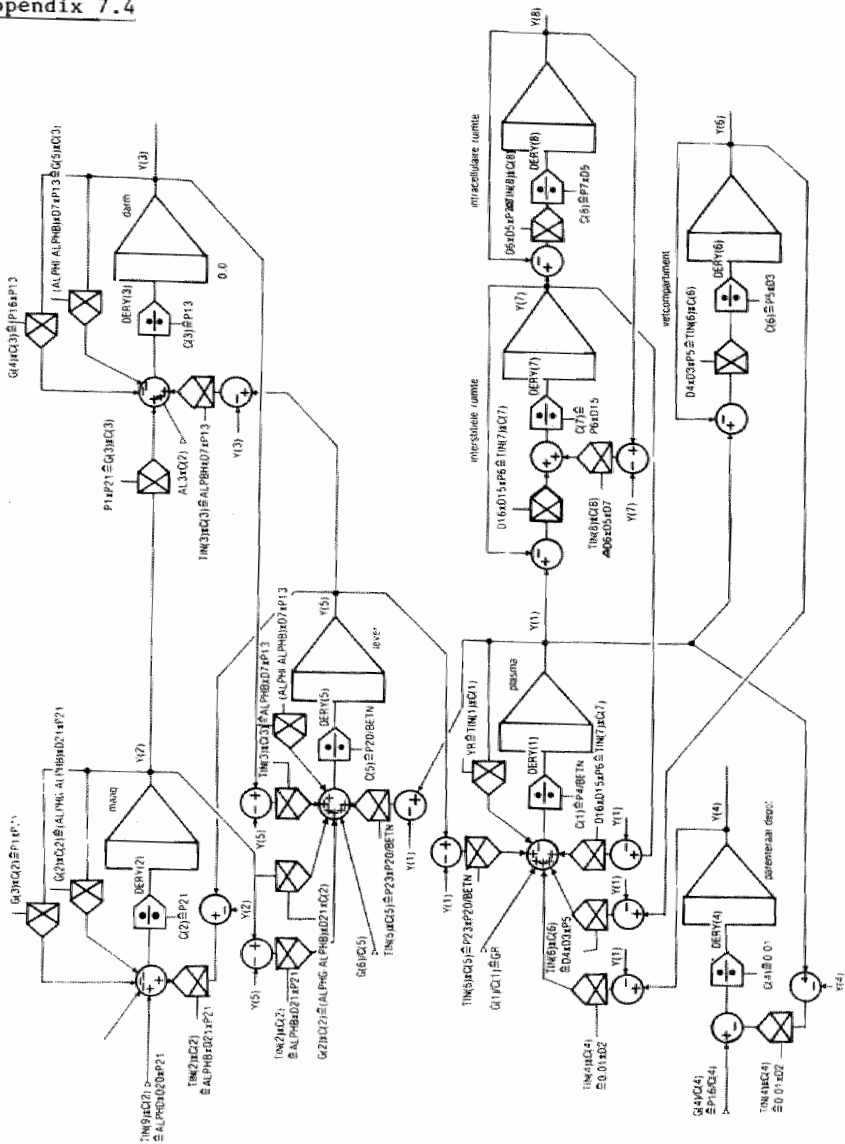


## Appendix 7.3



Analoge noteringswijze van de 8 differentiaal vergelijkingen van het model van MACDOPE met de interactiemogelijkheden tussen de compartimenten voor wat betreft de passieve ( $y_{ij}$ ) en het actieve ( $g_{ij}$ ) geneesmiddelen-transport. (Zie voor een verklaring van de symbolen  $y, C, g, e.d.$  de tekst).

## Appendix 7.4



Analoge noteringswijze van model van MACDOPE met patiëntparameters en geneesmiddelparameters als interventiemogelijkheid (met FORTRAN nomenclatuur). In dit relatieschema is de invloed en het (de) aangrijpingspunt(en) van een patiëntparameter of geneesmiddelparameter direct te zien. Vaak blijkt een flow of een flux nog van een niet direct voor de hand liggende andere parameter afhankelijk te zijn.

Appendix 7.5Patiëntparameters

1. Maagontledingssnelheid	P1
2. Maag pH ( $pH_{\text{gastric}}$ )	P2
3. Plasma albumine concentratie (g/100 ml)	P3
4. Volume van het "snelle" plasmacompartment (l)	P4
5. Grootte van het vetcompartment (gewicht van het vet)(kg)	P5
6. Interstitiële vloeistofcompartment grootte (l)	P6
7. Intracellulaire vloeistofcompartment grootte (l)	P7
8. Enzymatische leverfunctie	P8
9. Glomerulaire filtratiesnelheid (l/h)	P9
10. Urine pH ( $pH_{\text{urine}}$ )	P10
11. Urineproductie (l/h)	P11
12. Tubulaire functie	P12
13. Dunne darm volume (l) $C_3$	P13
14. Gehalte aan plasma globuline 1 (g/100 ml)	P14
15. Relatief lichaamsgewicht t.o.v. 70 kg (standaard)	P15
16. "Intestinal motility rate" (l/h)*	P16
17. Tubulaire reabsorptie functie	P17
18. Gehalte aan plasma globuline 2 (g/100 ml)	P18
19. Bloed pH ( $pH_{\text{bloed}}$ )	P19
20. Grootte van het levercompartment (l)	P20
21. Maagvolume (l) $C_2$	P21
22. Dunne darm pH ( $pH_{\text{intestine}}$ )	P22
23. "Rate of equilibrium of slow compartment" (l/h)	P23

\* Een aantal begrippen is niet vertaald omdat ze in het programma specifieke betekenis hebben.

## Appendix 7.6

### Geneesmiddelparameters

1. pK van het geneesmiddel	D1
2. "Absorption rate of parenteral deposit" (l/h) $f(y_{14})$	D2
3. Vet/water verdelingsratio	D3
4. "Lipid equilibration rate" (l/h) $f(y_{16})$	D4
5. "Intra/extracellular distribution ratio"	D5
6. "Intracellular equilibration rate" (l/h) $f(y_{18})$	D6
7. "Intestinal absorption rate" (l/h) $1/\tau_{35}$	D7
8. "Portal transfer ratio" (0-1)	D8
9. Renale tubulaire permeabiliteit (l/h)	D9
10. Maximum plasma bindingscapaciteit (mmol/g)	D19
11. Plasma bindingsconstante (l/mmol)	D11
12. Gangbare toedieningswijze (b.v. oraal=1)	D12
13. Maximum van de gebruikelijke dosis (mg)	D13
14. Minimum van de gebruikelijke beschikbare orale dosis (mg)	D14
15. "Interstitial partition ratio"	D15
16. "Interstitial equilibration rate" (l/h) $f(y_{17})$	D16
17. Index die aangeeft of een stof zuur (1) of basisch (0) is	D17
18. Mediaan voor de concentratie registratie en indeling op het scherm (mg/l)	D18
19. 50% letaal concentratie niveau (mg/l)	D19
20. "Rate of destruction by gastric acid" (l/h) $1/\tau_{20}$	D20
21. "Gastric absorption rate" (l/h) $1/\tau_{25}$	D21
22. Toxische concentratie (mg/l)	D22
23. "Vmax" van lever enzymen (mg/h)	D23
24. Lever enzym dissociatie constante (l/mg)	D24
25. "Liver conversion rate into new drug"	D25
26. "Tmax" van het renale excretiemechanisme (mg/ml)	D26
27. Renale excretieassociatieconstante (l/mg)	D27
28. "Tmax" van het renale reabsorptiemechanisme (mg/h)	D28
29. Renale reabsorptieassociatie constante (h/mg)	D29
30. Lever enzym inductie factor (l/(mg/h))	D30
31. Renale excretie inhibitie factor, non-competitief (l/mg)	D31
32. Renale reabsorptie inhibitie factor, non-competitief (l/mg)	D32

33. Diurese factor (l/mg)	D33
34. Uiteenvaltijd van een stof (h)	D34
<u>vervolg geneesmiddelparameters</u> (parameters zijn codes: 0, 1, 2 etc.)	
35. Route van product bij eerste orde levermetabolisme (1=door het plasma)	D35
36. "Drug name code of product of saturable liver metabolic process"	D36
37. "Drug code" voor de metaboliet	D37
38. Type eiwitbinding	D38
39. Type interactie met lever enzym systeem (non-specifieke "microsomal" systeem=1)	D39
40. Type van renale excretie systeem (geen actieve excretie =0)	D40
41. Type van renale reabsorptie systeem	D41
42. Waar vindt toxische reactie plaats?	D42
43. Waar vindt letale werking plaats?	D43
44. Moleculair gewicht	D44
45. Route code voor product van levermetabolisme (0=dump drug)	D45
46-50 Niet in gebruik	
51. "Drug serial code number"	D51
52. "Drug name code number"	D52

#### N.B.

Het verdient aanbeveling om bij gebruik van deze lijsten in de appendices 7.3 en 7.4 na te gaan waar een parameter in het werkelijke model aangrijpt. De parameter omschrijving kan wel eens niet overeen komen met de functie die de parameter in het model heeft.

## Appendix 7.7

### Oriënterende casus

Embryo en foetus 2.1

Naam ----- / -----

Datum -----

#### Oriënterende casus met MACDOPE

Ter orientatie wat het computersimulatieprogramma MACDOPE inhoudt kunt U het beste eens een recept toedienen

- aan een gezonde vrijwilliger,
- 200 mg aspirine, per os, om de 3 uur.

Teken de plasmaconcentratie van aspirine op het scherm. En maak een copie van de kurve met behulp van het copieerapparaat (COPY knop)

Wat ziet U op het scherm gebeuren ? -----

Welke stof accumuleert ? -----

Wat zou de reden zijn ? -----

Welke stof wordt het effectiefst in de urine uitgescheiden ? -----

Doe hetzelfde experiment bij een gezonde vrijwilliger maar verander direct na het uitschrijven van het recept de urine pH (van 5.5 naar 7.5).

Welk verschil ziet U met het eerste experiment ? -----

Hebt U daar een verklaring voor ? -----

De verblijftijd in het bloed kunnen we beschrijven met het begrip halfwaardetijd.

De voorgaande experimenten hebben U een idee gegeven van verschillen in halfwaardetijden.

H. Thijssen en R. Min

Appendix 7.8Ampicilline casus

Embryo en foetus 2.1  
 Naam ----- / -----  
 Datum -----

Ampicilline casus

Aan de orde komen de begrippen: halfwaardetijd  $t_{\frac{1}{2}}$ ,  
 verdelingsvolume  $V_d$ ,  
 klaring.

Formule voor het verdelingsvolume is:

$$V_d = \frac{D_{iv}}{C_0_{iv}}$$

Formule voor de klaring is:

$$\text{Klaring} = V_d \frac{0.693}{t_{\frac{1}{2}}}$$

A. Geef aan een gezonde vrijwilliger (70 kg) een recept van  
 500 mg Ampicilline iv. Noteer uw antwoorden hieronder.

- Wat is  $t_{\frac{1}{2}}$  -----
- Wat is  $V_d$  -----
- Wat is de klaring -----

B. Geef aan een neonat (4.5 kg) een recept van  
 ... mg Ampicilline iv. (Bepaal dat zelf)

- Wat is  $t_{\frac{1}{2}}$  -----
- Wat is  $V_d$  -----
- Wat is de klaring -----

C. Geef aan een tachtigjarige persoon een recept van  
 ... mg Ampicilline iv.

- Wat is  $t_{\frac{1}{2}}$  -----
- Wat is  $V_d$  -----
- Wat is de klaring -----

D. Geef aan een vrouw met een nierfunctiestoornis een recept van  
 ... mg Ampicilline iv.

- Wat is  $t_{\frac{1}{2}}$  -----
- Wat is  $V_d$  -----
- Wat is de klaring -----

Maak van alle plasmakurven een copie met het copieerapparaat.

H. Thijssen en R. Min

## Appendix 7.9

CASUS

blok 2.1

Een zwangere vrouw geeft U bijna nooit een geneesmiddel, elke stof komt immers ook in de bloedbaan van de foetus.

Toch komt het voor dat er iets gegeven moet worden. Om een idee omtrent de farmacokinetiek te krijgen is een programma zoals MACDOPE waardevol om eens te experimenteren, proefpersonen geven U niet gemakkelijk toestemming...

1. Doorloop eens het programma MACDOPE van het begin tot het eind. Namelijk het uitkiezen van een patient, het uitschrijven van een recept en het bestuderen van de plasma concentraties.

Dit is in de handleiding aangegeven op pagina 3 t/m de grafiek op pagina 4.

Wat is de halfwaardetijd van aspirine ? Maak een schatting ! .....

Wat is de halfwaardetijd van de gevormde metaboliet ? .....

Verandert deze halfwaardetijd eigenlijk als U een andere patient neemt ? ja/nee  
Controleer dit eens met MACDOPE !

2. Kies een nieuwe vrijwilliger en verander eens iets aan de "TYPE OF RUN". (zie pagina 5, laatste 20 regels) Kies een tabelvorm ipv. een grafiek.  
Neem voor de "LENGTH OF RUN" 6 uur; kies voor "NUMERICAL DISPLAY" en zorg dat de tabel iedere 60 MINUTES een waarde vertoont.  
Als U het programma op deze wijze doorloopt kunt U de plasma concentraties op semi logaritmisch papier uitzetten en veel nauwkeuriger de halfwaardetijd bepalen  
Doet U dit eens met penicilline. Wat is de nieuwe waarde ? .....  
Neem het volgende recept: PENICILLIN 1 G IM STAT  
(Op pagina 7 ziet U hoe een recept geschreven dient te worden)
3. Heeft U nog tijd over, probeer dan eens uit te zoeken en te controleren met MACDOPE wat de invloed is van Rennis bij het gebruik van aspirine bij een gezonde vrijwilliger. Wat ziet U voor verschil ? .....  
NB: Als U de maag pH wilt veranderen kan dat als U kiest voor een verandering aan de "PATIENT FACTORS", "NUMBER OF FACTOR TO BE CHANGED" is 2 (gastric pH)  
Hierna kunt U dan weer het recept uitschrijven voor een aspirine.
4. Bekijk dan ook eens wat het verschil is tussen een gezonde proefpersoon en een patient met een gestoorde nierfunctie met PENICILLIN 1 G IM STAT

H. Thijssen en R. Min



Appendix 8.1bestanden van het programma

Bestanden, databanken of files met teksten of numerieke data van het anamneseprogramma.

	bestand file naam	tekst of getal	max.aantal karakters per record	grootte
1.	vragenbestand: MAVRA	tekst(ascii)	288	334 records
2.	antwoordenbestand: MAVAA	tekst(ascii)	288	onbeperkt
3.	persoonlijke gegevens patiënten- bestand: MPGEV	tekst(ascii)	288	20 records/ patiënt
4.	vraag en vraag- nummerbestand: MSTUD	tekst(ascii)	80	391 records
5.	trefwoordenbe- stand: TREFW	tekst(ascii)	80	onbeperkt
6.	data m.b.t. hoofd- klachtvraag of detailvraag: MBLKK	getallen(ascii)	24	143 records
7.	patiënten- bestand: MPATAV	integer(16bit)	n.v.t.	600 integers/ patiënt
8.	programma- teksten en multiple choice vragenbestand: MCOMV	tekst(ascii)	80	onbeperkt
9.	bestand t.b.v. sa- menstellen van vraag en antwoord- lijst: MONVR	getallen(ascii)	n.v.t.	334 records

## Appendix 8.2

Vraagindeling bij het programma

Hoofdklachtvragen en detailvragen per tractus bij de anamnese (MAVRA).

(In vragenbestand)		(Niet in vragenbestand)
Hoofdklachtvragen	detailvragen, type 5	detailvragen type 1,2,3,4
143	184	223
(gereserveerd: 50 vragen)		totaal 600 vragen
<u>Tractus/hoofdstuk</u> tractusnummer: vraagnummer:		vraagnummer:
1. Algemene klachten	8 t/m 30 23 vragen	362 t/m 378 17 vragen
2. Tractus circulatorius	31 t/m 93 63 vragen	380 t/m 404 26 vragen
3. Tractus respiratorius	94 t/m 107 14 vragen	405 t/m 412 8 vragen
4. Tractus digestivus	108 t/m 168 61 vragen	413 t/m 463 51 vragen
5. Tractus urogenitalis	169 t/m 208 40 vragen	464 t/m 482 19 vragen
6. Tractus locomotorius	209 t/m 234 26 vragen	483 t/m 512 30 vragen
7. Tractus haemopaeticus	235 t/m 248 14 vragen	513 t/m 523 11 vragen
8. Tractus endocrinologicus	249 t/m 260 12 vragen	524 t/m 535 12 vragen
9. Centraal zenuwstelsel	261 t/m 308 48 vragen	536 t/m 581 46 vragen
10. Huidafwijkingen	309 t/m 323 15 vragen	582 t/m 584 3 vragen
11. Verdere gegevens	324 t/m 334 11 vragen	-
	1006 t/m 1014 (p.m.)	(p.m.)
totaal	327 vragen	totaal 223 vragen
(gereserveerd 1 t/m 7, 335 t/m 361 = 34 vragen)		(585 t/m 600 = 16 vragen)
		totaal 600 vragen



## Appendix 9.1

### Opbouw van het model

Het model dat aan het computersimulatieprogramma ENZYM ten grondslag ligt is een uitgebreider model dan zoals dat in hoofdstuk 9 beschreven wordt. Het bevat naast de enzymreactie die in dat hoofdstuk beschreven wordt ook een inhibitor (reactieremmer). Hiermee kan het effect van een competitieve en non-competitieve inhibitor reactie worden gesimuleerd.

Er worden 3 complexen gevormd (ES, EI en EIS) maar indien in dit model van een inhibitor concentratie van nul wordt uitgegaan is het de basis enzymreactie geworden zoals deze in het voorafgaande is beschreven.

Het complete model ziet er in de FORTRAN notatiewijze als volgt uit:

DPDT=	+K9*ES
P=P+DPDT*DT	
DSDT=-K1*E*S	+K2*ES +K6*EIS
S=S+DSDT*DT	
DESDT=-(K2+K9+K7*I)*ES	+K1*E*S+K8*EIS
ES=ES+DESDT*DT	
DEIDT=-(K4+K5*S)*EI	+K3*E*I+K6*EIS
EI=EI+DEIDT*DT	
DEISDT=-(K8+K6)*EIS	+K7*ES*I+K5*EI*S
EIS=EIS+DEISDT*DT	
E=CEØ-EI-EIS-ES	
I=CIØ-EI-EIS	

Appendix 10.1Indicatie van de kosten van computersimulatieHardware, software en courseware

Als uitgegaan wordt van 3 verschillende configuraties waarop de hier besproken computersimulatieprogramma's kunnen worden gebruikt zoals:

a. MINC versie

1. MINC 11 BZ (11/03) minicomputer incl. VT105-terminal
2. Tektronix terminal
3. Tektronix hardcopy unit
4. Operating system (RT11)

b. VAX versie

1. VAX 11/780 aansluiting incl. VT100-terminal
2. Tektronix terminal
3. Tektronix hardcopy unit

c. VAX versie met GIGI terminal<sup>3)</sup>

1. VAX 11/780 aansluiting incl. VT100-terminal
2. GIGI terminal
3. hardcopy unit

dan zal afhankelijk van de uitvoering<sup>1)</sup> die gekozen wordt de kosten bij het gebruik van de hier besproken programma's<sup>2)</sup> kunnen variëren van f 5,- tot f 25,- per uur per 2 studenten.

Begeleiding

Behalve de hard- en software kosten vergt het systeem een zekere hoeveelheid personeelskosten. Het is onmogelijk berekeningen aan te geven omdat deze kosten sterk afhankelijk zullen zijn van het onderwijssysteem waarbinnen de programma's worden gebruikt. Aan de RL is het beheer van het gehele systeem ca. 50% van de werkzaamheden van één technisch wetenschappelijk programmeur gemoeid, terwijl de vakdocent begeleiding ca. 15 minuten per sessie van 2 uur per 2 studenten kost.

- 1) De diverse mogelijkheden daarbij zijn: een Tektronix terminal of GIGI systeem; met of zonder hardcopy mogelijkheden; huur of aanschaf van een computersysteem.
- 2) MACDOPE en ANAMNESE kunnen op een alfanumerieke beeldschermterminal worden gebruikt. Bij AORTA, MACDOPEX etc. dient een extra grafisch medium te worden gebruikt.
- 3) Naast deze 3 computerconfiguraties zijn vele andere configuraties denkbaar met 64 kbyte CPU en FORTRAN IV.



## Verklarende woordenlijst

In deze woordenlijst zijn begrippen opgenomen die in dit proefschrift worden gebruikt. De verklaringen van de begrippen zijn deels gebaseerd op een VOC-rapport (Redactie: Gastkemper, van Hees en v.d. Mast) uit 1979, waarbij gebruik gemaakt is van de Nederlandse norm NEN 3386 en verder gebaseerd is op de betekenis welke het begrip voor wat betreft het computersimulatie project heeft gekregen (andere bronnen: BEA-lijst en IBM verklarend woordenboek).

Achtergrondgeheugen:	computergeheugen waarin informatie wordt opgeslagen, die langere tijd bewaard moet blijven (floppy disk; magneetband etc.).
Adresseerbare cursor:	beweegbare punt (vlek) op een beeldscherm waarvan de positie in een programma opgegeven wordt met twee coördinatoren en die de plaats aangeeft waar het eerstvolgende teken zal verschijnen.
Afdrukeenheid:	zie hard copy unit.
Alfanumerieke karakters:	de verzameling karakters, die bestaat uit letters en cijfers; soms ook tekens.
Auteurstaal:	taal waarin de docent courseware schrijft.
Beeldgeheugen:	geheugen in een beeldschermterminal; slechts alleen voor dat beeld dat op een bepaald moment op het beeldscherm wordt weergegeven.
Beeldscherm:	een uitvoerorgaan waarop gegevens (niet permanent) zichtbaar worden gegeven; vgl. een televisiescherm.
Beeldschermformulier:	een beeldschermpagina die kan worden ingevuld m.b.v. cursorsturingsprogramma-tuur.
Beeldschermpagina:	een hoeveelheid tekst op het beeldscherm die vergelijkbaar is met (een deel van) een pagina op papier.
Beeldschermterminal:	terminal uitgerust met een toetsenbord voor de invoer van gegevens en een beeldscherm voor de uitvoer (weergave).
CAI:	Computer Assisted Instruction; gebruik van de computer met daaraan aangesloten randapparatuur als zelfstandig onderwijsmedium. Kenmerkend is de wisselwerking (interactie) tussen dit medium en de student, waarin de computer problemen of leerstof presenteert, vragen stelt of beantwoordt, hulp geeft, gedifferentieerd reageert op antwoorden van de student, berekeningen uitvoert, etc.
CAI-computersimulatieprogramma:	computersimulatieprogramma gebaseerd op CAI-technieken.

CAI-programma:	computerprogramma voor alle vormen van onderwijs en dat is gebaseerd op CAI-technieken.
CAI-systeem;	stelsel van apparatuur en programmatuur waarmee CAI kan worden uitgevoerd.
CMI:	Computer Managed Instruction: gebruik van de computer ter ondersteuning van het onderwijs, voor taken als het samenstellen en verwerken van studietoetsen, het geven van verwijzingen naar lesmateriaal buiten de computer en studie-adviezen en het verzamelen van gegevens t.b.v. de evaluatie.
Compiler:	vertaalprogramma (b.v. FORTRAN→machinetaal)
Computersimulatie:	nabootsen van de werkelijkheid d.m.v. een computerprogramma dat gebaseerd kan zijn op een algemeen model (b.v. interview met de patiënt) of een wiskundig model (stelsel vergelijkingen).
Computersimulatieprogramma:	computerprogramma gebaseerd op computersimulatie (hier over het algemeen een CAI-computersimulatieprogramma).
Constante:	een grootheid in een wiskundig model die constant blijft in de tijd.
Courseware:	voor computerverwerking geprogrammeerd cursusmateriaal.
CPU:	centrale verwerkingseenheid (de computer)
Cursor:	punt (vlek) op een beeldscherm, die de plaats aangeeft waar het eerstvolgende teken zal verschijnen (zie ook adresseerbare cursor).
dedicated:	toegewijd. Computers worden dedicated genoemd indien zij voor slechts één toepassing gebruikt (kunnen) worden, bijvoorbeeld voor CAI.
Device:	input en/of output medium (b.v. terminal, toetsenbord, disk, etc.).
Disk:	Schijfgeheugen.
Dynamisch model:	een model waarin tijdsafhankelijke processen voorkomen.
Editor:	tekstverwerkend programma, dat gebruikt wordt om computerprogramma's en tekstfiles mee op te maken. Het biedt mogelijkheden om verbeteringen aan te brengen, regels tussen te voegen of te verwijderen, bepaalde termen op te zoeken, etc.
File:	gegevensverzameling bestemd voor een of meer bepaalde toepassingen; bestand.



Floppy disk:	klein schijfgeheugen van buigzaam materiaal; zie ook disk.
Frame:	zie beeldschermpagina.
Fysische modellen:	een concrete (fysische) afbeelding van de werkelijkheid.
Geheugen:	hier: intern of extern geheugen waar karakters in zijn opgeslagen.
Geheugenscherm:	beeldscherm waarbij het beeldgeheugen zich "op" de glasplaat bevindt. Het oplossend vermogen is groot; de weergave is scherp en fijn gedetailleerd. Plaat-sing van letters en symbolen is in principe selectief, het uitwissen niet.
Geprogrammeerde instructie:	onderwijstechniek, waarbij de leerling zelfstandig en in eigen tempo een les-programma kan doorwerken. Het programma omvat de leerstof die is opgesplitst in zeer kleine stapjes (frames), bestaande uit een uiteenzetting en een direct daarop aansluitende vraag.
Grafische terminal:	terminal waarop, naast alfanumerieke en bijzondere tekens, lijnen van een willekeurige lengte en richting vertoond kunnen worden.
Hard copy unit:	afdruk eenheid; een apparaat dat een afdruk op papier kan maken van het op de terminal vertoonde.
Hogere programmeertaal:	programmeertaal die zich kenmerkt door het gebruik van mnemonische (=herinneringssteunende) symbolen, macro-instructies waarin meerdere elementaire machine-instructies zijn samengevoegd en een syntax waarin door de programmeur symbolenrijen kunnen worden geformeerd tot complexe instructies. Programmeertalen worden hoger genoemd naarmate de syntax complexer is en ze minder afhankelijk van gastmachines gedefinieerd zijn. In de praktijk hebben computersystemen vaak hun eigen dialecten.
Interruptie:	Onderbreking (hier m.n. van de simulatie).
Interventie:	hier: een constante uit een wiskundige vergelijking die kan worden gebruikt om verstoringen in het model te bewerkstelligen.
I/O:	In- en uitvoer(bewerking)
Leerstation:	Algemene term om een systeem mee aan te duiden waaraan geleerd wordt.
Model:	afbeelding van de werkelijkheid.

Modelgrootheid:	constante en variabele grootheden in een wiskundig model.
Modem:	Modulator/Demodulator; een toestel dat een digitaal signaal van de terminal of van de computer omzet in een analoog signaal (d.m.v. modulatie) en vice versa, benodigd bij lijnverbindingen over langere afstand.
Operating system:	bedrijfssysteem voor computer.
Probleem georiënteerd onderwijs:	vertaling van 'Problem based learning'; een betere term voor probleem georiënteerd onderwijs is overigens probleem gestuurd onderwijs, omdat er bij het leren uitgegaan wordt van problemen.
Programeertaal:	Kunstmatige taal, speciaal ontworpen om computerprogramma's in te formuleren.
Responstijd:	de tijd die verloopt tussen het verzenden van een boodschap vanaf de terminal en de ontvangst van de reactie van het computersysteem.
Scroll(ing):	werkwijze waarbij het op de onderste regel invoeren van gegevens alle bovenstaande regels één doet opschuiven.
Simulatietaal:	programmeertaal speciaal voor het oplossen van stelsel (differentiaal) of integraal vergelijkingen.
Simuleren:	nabootsen van de werkelijkheid.
Startwaarde:	waarde die een afhankelijke of onafhankelijke of constante modelgrootheid heeft op het moment $t=0$ .
Statisch model:	een model dat geen functie is van de tijd.
Storage beeldscherm:	zie geheugenscherm.
Systeem:	samenhangend geheel van delen; hier in het bijzonder een stelsel van apparatuur en/of programmatuur waarmee een gewenste functie kan worden uitgevoerd, b.v. een CAI-systeem.
Systeemsoftware:	software die ervoor zorgt dat de computer (het computersysteem) bruikbaar is op het door het systeem gedefinieerde niveau b.v. operating system, compilers.
Tekstverwerkend programma:	zie editor.
Terminal:	eindstation; in- en uitvoerorgaan voor conversationele gegevensverwerking in directe verbinding tussen gebruiker en computer.
Variabelen:	modelgrootheid die een functie is van de tijd.

- Werkgeheugen: het fysieke computergeheugen waarin gegevens tijdelijk worden opgeslagen voor onmiddellijk gebruik in een programma (belangrijk onderdeel van CPU).
- Wiskundig model: een model dat kan worden vastgelegd in wiskundige relaties.

Bronnen, o.a.:

1. VOC rapport (Redactie Gastkemper, van Hees, v.d. Mast, 1979).
2. Beeldschermen, Ergonomische Aanbevelingen/ BEA lijst, Uitgave van Nederlandse Vereniging voor Ergonomie, Amsterdam (1979).
3. IBM verklarend woordenboek, computertechnologie. IBM Nederland B.V. (197-).

### Dankwoord

Dit proefschrift zou niet tot stand zijn gekomen zonder de hulp van al degenen die bij het project computersimulatie betrokken zijn geweest. Om te beginnen wil ik een bijzonder woord van dank richten aan mijn promotor prof.dr. H.A.J. Struyker Boudier. Harry, jouw idee om modelvorming en simulatie te gaan integreren in het medisch onderwijs bleek een uitstekend idee en was een goede basis voor samenwerking binnen de capaciteitsgroep farmacologie, maar ook daarbuiten. De resultaten van onze samenwerking hebben heel concreet iets opgeleverd voor het onderwijs aan de RL. Verder dank voor de vele uren die je aan dit proefschrift hebt besteed.

Mijn co-promotor prof.dr. W.H.F.W. Wijnen dank ik voor de belangstelling die hij toonde voor mijn werk, de gesprekken hierover en het kritisch lezen van het manuscript.

Mijn referenten dr. F.I.M. Bonke, dr. A. Dirkzwager en dr. J.M. van Rossum dank ik voor de serieuze, kritische aanpak bij het lezen van het manuscript. Voor de hulp die ik bij de uitvoering van het RL-computersimulatiesysteem heb gehad wil ik met name Hub van Kan bedanken voor het werk dat hij hiervoor heeft verzet. Hub, veel dank, ook voor je bijdrage aan de tot standkoming van dit boek, m.n. bij de afwerking van de figuren en het vele fotowerk.

Al mijn collega's wil ik danken voor hun directe en indirecte hulp en hun -zoals dat in ons RL-jargon heet- "inhoudsdeskundigheid" bij mijn "problemen":

Henk Thijssen voor zijn inbreng bij alles wat FARMA en MACDOPE te maken heeft en zijn kritisch commentaar hieromtrent bij het manuscript; Jos Smits voor zijn hulp bij enkele problemen bij de casuïstiek van het programma CARDIO, Marleen van Baak voor haar bijdrage aan de casuïstiek van FLUIDS en Jos Kleinjans voor de vele discussies over het werk die we op onze kamer voerden.

Verder dank ik Gonnie Jongmans-Liedekerke die als studentassistent haar bijdrage leverde aan de casuïstiek van ANAMNESE en FLUIDS en Roland Böhm die als studentassistent zijn bijdrage leverde aan de casuïstiek voor FLUIDS en CARDIO.

George Willems dank ik voor zijn kritische opmerkingen bij hoofdstuk 9; Tjaart Imbos voor zijn bijdrage aan het verzamelen en verwerken van enkele toetsgegevens en Els Boshuizen voor haar hulp en opmerkingen bij hoofdstuk 10.

Guus van Rooy wil ik bedanken voor zijn hulp bij enkele ingewikkelde figuren en zijn werk bij de opmaak van de omslag.

Tijdens de moeilijke periode van het tot stand komen van het manuscript tot en met het definitief uittypen van de tekst heb ik een onmisbare steun ondervonden en hulp gehad van Barbara Geers, Mia Hogenboom en Nelly Baltussen. Dank voor jullie geduld bij het uitwerken van dit proefschrift.

De uitgave van dit proefschrift is mede mogelijk gemaakt door Digital Equipment B.V. te Utrecht en Roussel Laboratoria B.V. te Hoevelaken.

## Curriculum vitae

F.B.M. Min werd geboren in 1946 in Bergen (NH). In 1968 behaalde hij eindexamen van de HTS te Haarlem (Electrotechniek). Hij studeerde aan de Technische Hogeschool te Delft, alwaar hij in 1975 aan de afdeling Medische Electrotechniek afstudeerde op het project "Modelvorming van de elektrische geleidingsmechanismen in de maag en het hart". Dit gebeurde in samenwerking met de Erasmus Universiteit, afdeling Medische Techniek.

Hierna was hij twee en een half jaar werkzaam bij de afdeling Nucleaire Geneeskunde van de Medische Faculteit van de Rijksuniversiteit Utrecht. Hier startte hij met een project "Computersimulatie voor het oefenen in het opnemen van een anamnese bij gesimuleerde patiënten" t.b.v. het medisch onderwijs.

Vanaf oktober 1978 werkte hij als wetenschappelijk medewerker bij de capaciteitsgroep farmacologie (voorzitter H.A.J. Struyker Boudier) van de Rijksuniversiteit Limburg. Hier is hij vier jaar werkzaam geweest aan het project "Computersimulatie als basisleermiddel voor probleem georiënteerd medisch onderwijs".

Vanaf 1 november 1982 is hij werkzaam als wetenschappelijk medewerker bij de afdeling Toegepaste Onderwijskunde van de Technische Hogeschool Twente.

## Publicaties en rapporten waaraan werd medegewerkt

1. Kingma, Y.J. and F.B.M. Min:  
Mathematical models of electrical control activity in the smooth muscle of the gastro-intestinal tract. Proceedings of the 16th Dutch Federation Meeting
2. Min, F.B.M.:  
Anamnese Training; een computersimulatieprogramma. Instituut voor Nucleaire Geneeskunde, Rijksuniversiteit Utrecht, interne uitgave (1978).
3. Min, F.B.M. en K.H. Ephraïm:  
Computer assisted instruction voor het leren overzien van de anamnese. Proceedings Medisch Informatica congres '79 (red. J.L. Willems), Acco Leuven, Antwerpen 117-122 (1979).
4. Struyker Boudier, H.A.J. en F.B.M. Min:  
Computer simulation of the cardiovascular system. In: Proceedings of the 10th Conference of the International Simulation and Gaming Association (red. K. Bruin), Leeuwarden. Vol.I, 321-328 (1979).
5. Min, F.B.M. en H.A.J. Struyker Boudier:  
Computer simulation in problem oriented medical learning. In: Proceedings International Simulation and Gaming Association Conference (red. K. Bruin), Leeuwarden. Vol.II, 186-196 (1979).

6. Struyker Boudier, H.A.J., R. Evenwel, F.B.M. Min, J.F.M. Smits:  
Antihypertensive geneesmiddelen: interacties met de regulatie van de bloeddruk. In: "Regulatie van de bloeddruk" (red. H.A.J. Struyker Boudier). Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, Utrecht, 90-103 (1979).
7. Min, F.B.M. en H.A.J. Struyker Boudier:  
Computersimulatie met modellen uit de fysiologie en farmacologie voor het medisch onderwijs. Proceedings Medisch Informatica Congres '80 (Ed. P. v.d. Wulp) Rotterdam, 197-203 (1980).
8. Struyker Boudier, H.A.J. en F.B.M. Min:  
Wiskundige modellen en medische wetenschappen. In: Teleac cursus Wiskundige Modellen, Cursusboek (Coörd. J. v.d. Boogert), 187-203, Utrecht (1981).
9. Min, F.B.M., H.M. van Kan, H.A.J. Struyker Boudier:  
Computergestuurd onderwijs in de geneeskunde: Het programma CARDIO, een computersimulatie gebaseerd op een model van de bloeddrukregulatie. In: VOC-publicatiereeks 80/04 (Red. J. Moonen). Vereniging Onderwijs en Computer, Utrecht, 52-60 (1981).
10. Struyker Boudier, H.A.J. en F.B.M. Min:  
Wiskundige modellen in medisch onderzoek en onderwijs. Paramedica 1, 17-21 (1981).
11. Min, F.B.M., H.M. van Kan and H.A.J. Struyker Boudier:  
Computer simulation programs in problem oriented medical learning at the University of Limburg.  
1) Proceedings symposium in Computer Assisted Learning '81 (ed. P.R. Smith), Leeds 153-158 (1982).  
2) Comp. & Educ. 6, 153 (1982).
12. Struyker Boudier, H.A.J., F.B.M. Min, H.M. van Kan, H.H.W. Thijssen:  
Computersimulatie in het medisch onderwijs aan de Rijksuniversiteit Limburg. In: Computergestuurd (hoger) onderwijs. (red. J. Moonen en F. gastkemper) (in druk).